Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Ein Gradienten-Kalorimeter zur Messung von Pharmakawirkungen auf den Stoffwechsel von Kaninchen bei variablen Umgebungstemperaturen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Dieter Dullenkopf
aus Menden/Sauerland

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Ein Gradienten-Kalorimeter zur Messung von Pharmakawirkungen auf den Stoffwechsel von Kaninchen bei variablen Umgebungstemperaturen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

Dieter Dullenkopf
aus Menden/Sauerland

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg/Lahn am 12. Juni 1973

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof.Dr.med. H. OEPEN
Referent : Prof.Dr.med. J. HAAN
Correferent: Prof.Dr.med. W. SCHMID

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung — Seite 1

1.1. Aufgabenstellung
1.2. Historischer Überblick

2. Das Gradientenkalorimeter — Seite 4

2.1. Aufbau des Gradientenkalorimeters
2.1.1. Die Gradientenbeläge
2.1.2. Die Kalorimeterschale
2.1.3. Das Ventilationssystem
2.1.4. Das Temperiersystem
2.2. Testung des Kalorimeters
2.3. Diskussion der Kalorimetereigenschaften

3. Zusatzmesseinrichtungen zum Gradientenkalorimeter — Seite 18

3.1. Messung des Gasstoffwechsels
3.2. Messung der Körpertemperaturen
3.3. Messung der Atemfrequenz
3.4. Messung der Herzfrequenz
3.5. Registrierung des Messdaten

4. Versuchsdurchführung — Seite 22

4.1. Versuchstiere
4.2. Versuchstemperaturen
4.3. Luftdurchflußraten
4.4. Dauer der Einzelversuche
4.5. Versuchsauswertungen

5. Versuchsergebnisse — Seite 27

5.1. Meßergebnisse bei 24° C
5.2. Meßergebnisse bei 12° C
5.3. Meßergebnisse bei 29° C
5.4. Meßergebnisse bei 32° C

6. Diskussion der Meßergebnisse Seite 35

6.1. Gegenüberstellung der Meßergebnisse

6.2. Bewertung der Meßergebnisse

7. Beispiel für eine Versuchs-Serie mit Pharmakainjektion Seite 42

8. Zusammenfassung Seite 44

9. Literaturangaben

10. Anhang

1. Einleitung

1.1. Aufgabenstellung

Um Fragen der Einwirkung von Pharmaka auf den Wärmehaushalt und die thermoregulatorischen Reaktionen von kleinen Säugetieren (Kaninchen) beantworten zu können, ist die simultane Registrierung dynamischer Vorgänge erforderlich. Das zu wählende Messverfahren sollte deshalb eine kurze Reaktionszeit und hohe Empfindlichkeit besitzen, apparativ leicht zu handhaben sein und durch automatische, gleichzeitige Registrierung Fehlermöglichkeiten weitgehend ausschließen. Eine unerwünschte Beeinflussung der Versuchstiere durch die Messanordnung sollte dabei außerdem vermieden werden.
Die Methode der Gradientenkalorimetrie schien die genannten Probleme lösen zu können. Sie ermöglicht es, die von Versuchstieren abgegebene Wärme auf thermoelektrischem Wege zu registrieren. Gleichzeitig kann die Wärmebildung, errechnet aus Sauerstoff-Verbrauch und Kohlendioxid-Abgabe, ohne belastende mechanische Eingriffe am Versuchsobjekt gemessen werden. Durch Änderung der Kalorimetertemperatur besteht zudem die Möglichkeit, die qualitativen und quantitativen Einwirkungen von Pharmaka auf das Versuchsobjekt auch in Anhängigkeit von der Umgebungstemperatur zu untersuchen. Bevor die Einwirkungen von Pharmaka auch bei Temperaturbelastung geprüft werden können, sind jeweils Versuche anzustellen, in denen die zu verwendenden Versuchsobjekte (Kaninchen) diesen Situationen ohne Einwirkung von Pharmaka ausgesetzt und ihre thermoregulatorischen Reaktionen beobachtet werden.

1.2. Historischer Überblick

In den ersten Kalorimeterversuchen, durchgeführt von LAVOISIER (1) im Jahre 1793 in seinem Eiskalorimeter, diente als Maß für die Wärmebildung die Schmelzwärme in dem das Versuchsobjekt umgebenden Eismantel. ATWATER und BENEDIKT (9) bestimmten um die Wende des 19. Jahrhunderts in ihrem Kompensationskalorimeter die Wärmeabgabe einer in einem Raum eingeschlossenen Versuchsperson aus dem Durchflußvolumen und der Temperaturdifferenz zwischen zu- und abströmendem Wasser. RUBNER (8) verwendete bei seinen Versuchen an Hunden (1894), in denen er feststellte, daß "die in einem Tier verbrannten Stoffe ebensoviel Wärmeinhalt besitzen, wie von Seiten des Tieres Wärme nach außen abgegegeben wird", das Verbrennungskalorimeter, eine Tauchglocke, in der eine darin verbrannte Substanz die entstehende Wärmemenge an das umgebende Wasserbad abgab.

Die vorstehend beschriebenen Verfahren erforderten einen großen apparativen Aufwand. Die Reaktion in den Kalorimetern war träge und daher ungeeignet für Versuche über thermische Vorgänge mit schnellen Wärmeschwankungen. Das Bestreben ging daher dahin, schnell reagierende Kalorimeter zu bauen, die kritische Experimente über die Temperaturregulationsmechanismen von verschiedenen Objekten bei plötzlichen Änderungen der Bedingungen und fortlaufende automatische Registrierung ermöglichten. In Verfolgung dieses Zieles entstand das Gradientenkalorimeter von HARDY und DAY (1941) (6). Es bestand aus einer Kupferschale, in der in geringem Abstand von der Wand Kupferplatten angebracht waren, deren Temperatur mit Hilfe eines Thermoelementes pro Platte gemessen wurde. HARDY fand,

daß der Temperaturgradient der Luftschichten zu beiden Seiten der Kupferplatten näherungsweise ein Maß für die Wärmeproduktion der Versuchsperson war. 1949 entwickelte BENZINGER (2) ein Gradientenkalorimeter, dessen Prinzip am geeignetsten für die vorgesehenen Versuche erschien. Die Verbindung von direkter und indirekter Kalorimetrie in diesem Kalorimeter ist günstig gelöst, das Gerät arbeitet schnell, ist einfach zu handhaben und ermöglicht quantitative Analysen zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe.

2. Das Gradientenkalorimeter

2.1. Aufbau des Gradientenkalorimeters

Das Kernstück eines Gradientenkalorimeters stellt der Gradientenbelag dar. In ersten Versuchen mit diesen Kalorimetern (4) wurden hierfür Widerstandsdrähte verwendet. In späteren Versuchen wurden thermoelektrische Methoden angewendet, deren Grundprinzipien von BOTHE (9) erarbeitet wurden. Die thermoelektrische Meßmethode beruht auf der zwischen zwei verschiedenen Metallen auftretenden Thermospannung. Zur Messung eines Temperaturgradienten sind jeweils Paare solcher Thermoelemente notwendig, von denen sich eines auf einer festen Bezugstemperatur und das andere auf Meßtemperatur befindet. Die Problematik der Konstruktion von Gradientenmeßanordnungen beruht nun darauf, daß einerseits zur Erzielung einer hohen Differenzspannung auch eine hohe Temperaturdifferenz zwischen Meß- und Bezugsniveau vorhanden sein sollte, was eine dicke Isolierschicht zwischen den Meßpaaren erfordert, aber andererseits diese Isolierschicht mit zunehmender Dicke den Abfluß der Wärme aus dem Meßraum behindert. Die erste Herstellung eines Gradientenbelages, d.h. einer Reihenschaltung einer großen Anzahl von Thermoelementenpaaren, wurde von BENZINGER und KITZINGER (2) beschrieben. Detaillierter wurde darüber von BENZINGER, HÜBSCHER et al. (6) sowie LAWTON, PROUTY und HARDY (7) berichtet. Auf diesen Berichten fußend wurde ein Gradientenbelag entwickelt.

2.1.1. Aufbau des Gradientenbelages

In einer Reihe von Vorversuchen wurden verschiedene Isoliermaterialien in unterschiedlichen Dicken auf ihre Eignung im Hinblick auf einen guten Kompromiß für die Erzielung einer hohen Spannungsdifferenz bei trotzdem guter Wärmeleitfähigkeit untersucht. Dabei erwiesen sich Glasfaserstreifen von 0,25 mm Dicke zur Trennung von Kupfer-Konstantan-Thermoelementen als gut geeignet. Die verwendeten Thermoelemente haben die Größe von 0,25 x 22 x 22 mm und sind mit den genannten Glasfaserstreifen zu Matten in der Größe der Apparaturwandungen zusammengebaut. (s. Abb. 2.1) Insgesamt enthält der Kalorimeterbelag 1670 Thermoelemente, die in Serie geschaltet sind. Die notwendige Bezugstemperatur wird durch ein Wasserzirkulationssystem, welches später noch beschrieben wird, konstant gehalten. Die Oberfläche des Gradientenbelages ist zum Meßraum mit einer dünnen Plastikfolie abgedeckt, um die Thermoelemente gegen Feuchtigkeit zu schützen. Der elektrische Gesamtwiderstand der Beläge beträgt nach Zusammenfügung der 6 Wände in Serie 32 Ohm.

2.1.2. Die Kalorimeterschale

Das Kalorimeter besteht aus 6 Eisen-Doppelplatten von 6 mm Dicke. Sie sind durch einen Metallrahmen zusammengehalten. Die innere Abmessung des so entstehenden rechteckigen Behälters beträgt 40 x 40 x 70 cm (112 l). Seine vordere Wand kann zur Einbringung des Versuchsobjektes geöffnet und mit 9 Schrauben luftdicht verschlossen werden. Die Innenseiten der Wände sind vollkommen mit

gleichmäßig gestaltetem Gradientenbelag bedeckt. Der Zwischenraum der Doppelplatten wird von einem Leitungssystem aus Eisenrohren durchzogen, die zur Konstanterhaltung der Temperatur des Kalorimeters von entsprechend temperiertem Wasser durchströmt werden. Um einen unerwünschten Temperaturanstieg am Ausgang des Durchströmungssystems zu vermeiden, der durch die abgebene Wärme des Versuchsobjektes hervorgerufen werden könnte, besitzt jede Platte ein eigenes, abgeschlossenes Durchströmungssystem, d.h. der Wasserdurchlauf der Platten ist nicht in Serie, sondern parallel angeordnet. An den lateralen Wänden des Kalorimeters befinden sich der Einlaß- bzw. der Auslaßstutzen von je 22 mm Durchmesser für das Ventilationssystem. In der Rückwand ist ein schmaler Sehschlitz angebracht. Öffnungen in der oberen und vorderen Wand dienen der Einbringung von Meßkontakten mit dem Versuchsobjekt, der Applikation von Medikamenten, Wärmequellen und Wasser bei Feuchtigkeitsversuchen. An der Innenfläche der oberen Wand des Kalorimeters sind zwei frei in den Raum ragende Bügel angebracht, die die Tierhalterung aufnehmen. Sie besteht aus einer mehrfach durchbohrten Aluminiumschiene als Bodenplatte mit seitlichen Verstrebungen und einer Halsmanschette aus Kunststoff. Konstruktion und Material der Halterung wurden gewählt, um eine gute thermische Leitfähigkeit und eine minimale Einschränkung der Wärmeabgabe zu gewährleisten. Dieser Spezialkäfig mit den Abmessungen 13 x 12 x 43 cm und einem Gewicht von 950 g kann der Tiergröße angepaßt werden und schließt damit eine motorische Aktivität weitgehend aus.

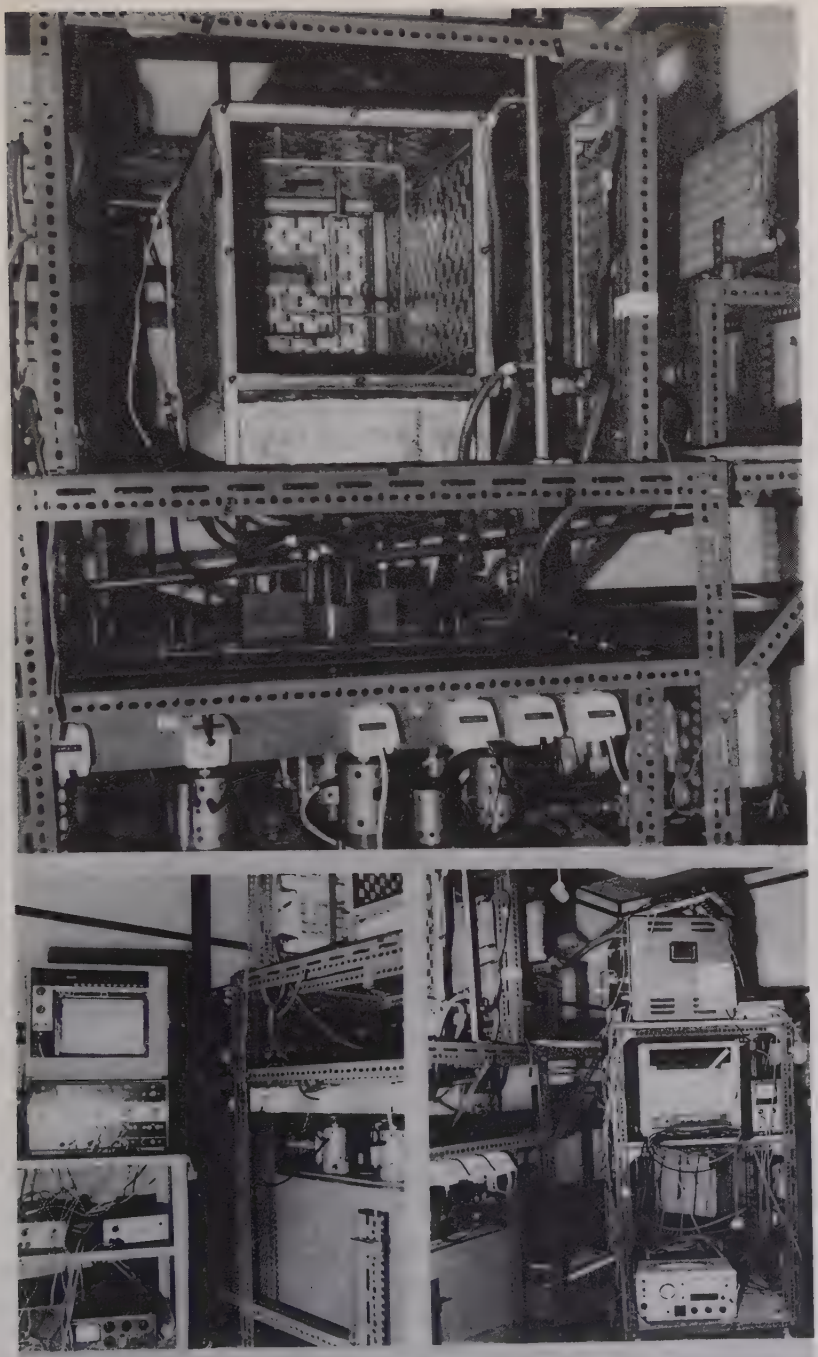


Abb. 2.1 Das Gradienten-Kalorimeter mit Zusatzapparaten

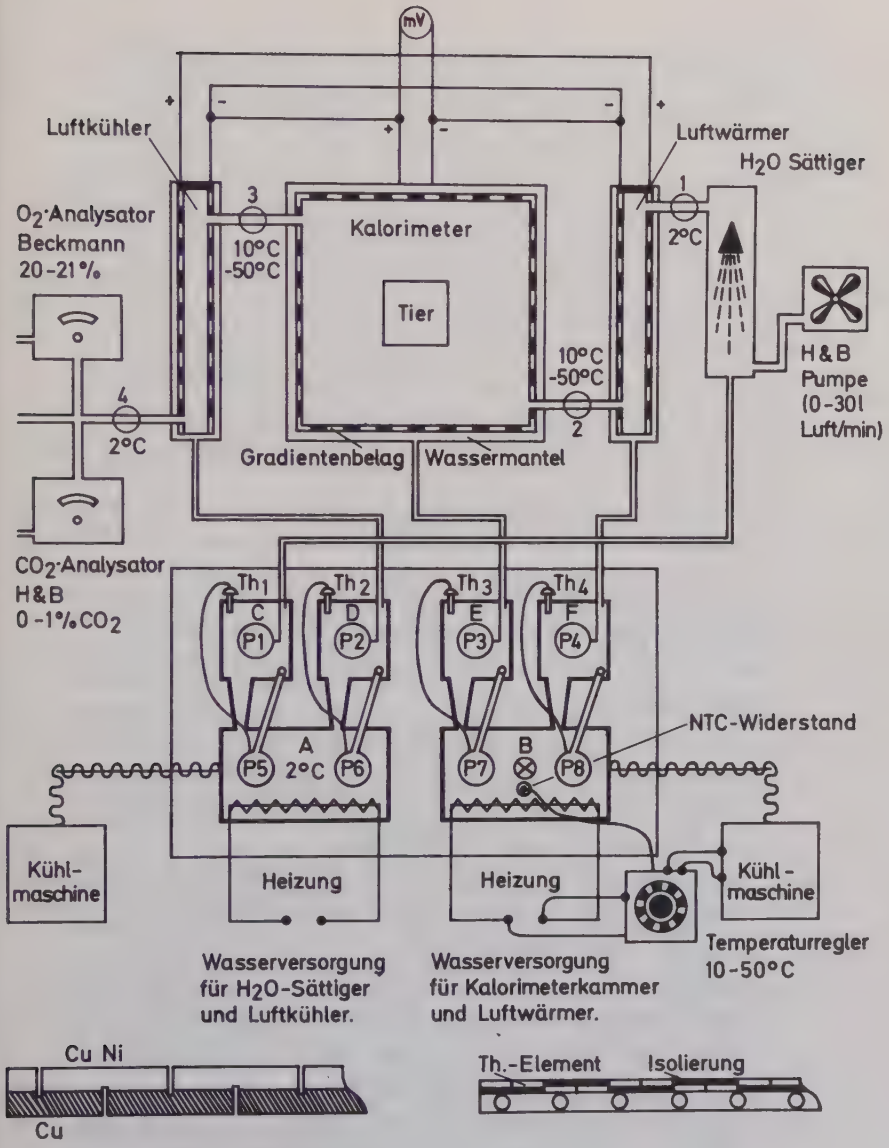
2.1.3. Das Ventilationssystem

Versuche im Gradientenkalorimeter wären nur für kurze Zeit möglich, und ein Gleichgewicht könnte nicht erreicht werden, wenn nicht der Entzug der vom Versuchstier abgebenen Feuchtigkeit und ein Austausch der respiratorischen Gase O_2 und CO_2 durch Luftzirkulation im Kalorimeter möglich wären. Hierbei könnte ein großer Teil der Wärmeenergie nicht erfaßt werden, wenn die Durchströmungsluft nicht mit der gleichen Temperatur und dem gleichen Feuchtigkeitsgehalt in das Gradientenbelagssystem ein- und ausströmen würde. Aus diesem Grund wird die Ventilationsluft, die während des Versuches mit einer konstanten Rate fließt, durch das nachfolgend beschriebene System geleitet: (s. Abb. 2.2)
Ein mit einer Pumpe der Firma Hartmann und Braun erzeugter Luftstrom, der zwischen 0 - 30 l/min variiert werden kann, fließt in einen Wassersättiger. Er besteht aus zwei doppelwandigen, von Röhren durchzogenen Platten. (Wasserdurchflußrate 600 ml/min, Maße: 2 x 21 x 130 cm) Die Luft wird am Boden der Platten eingeleitet und verläßt sie am oberen Ende. Zwischen den beiden Platten fließt Wasser aus einer oben angebrachten Düse in den Zwischenraum und sammelt sich am Boden der Platten, wo es wieder abgeleitet wird. Bei Durchfluß durch den von der Düse erzeugten Wasserstrahl von 200 ml/min erhält die Luft eine konstante Luftfeuchtigkeit und Temperatur (2^{o} C). Anschließend passiert der Luftstrom eine Vorkammer, die aus zwei doppelwandigen Platten (Abmessung 2 x 40 x 70 cm) mit Röhrensystem (Wasserdurchflußrate 500 ml/min) besteht. Der Raum

zwischen den beiden Doppelplatten wird durch eingelegte Korkrippen in ein Gangsystem gegliedert, in dem sich ebenfalls Gradientenbeläge befinden. Durch diese Aufgliederung wird infolge Verlängerung des Weges eine Anpassung der Lufttemperatur an die Plattentemperatur erreicht. Die Lufttemperatur am Ausgang der Vorkammer entspricht dadurch genau der Wassertemperatur der Platten. Zweck der Vorkammer ist es, die Temperatur des Luftstroms auf die der Hauptkammertemperatur zu bringen. Auf diese Weise ist eine Beeinflussung der Temperatur der Hauptkammer durch von außen einströmende Wärme ausgeschaltet. Nach Durchstreichen der Kalorimeterkammer wird die Luft in einer Nachkammer, die den gleichen Aufbau wie die Vorkammer besitzt (Wasserdurchflußrate 500 ml/min), wieder auf 2°C gekühlt. Damit erreicht sie beim Austritt aus der Nachkammer die gleiche Temperatur und Feuchtigkeit,wie vor Eintritt in die Vorkammer, d.h. 2° C, und die gleiche Wasserdampfsättigung. Die Spannungen der Thermoelemente von Vor- und Nachkammer sind gegeneinander geschaltet, so daß bei Systemgleichgewicht die Meßspannungen der beiden Nebenkammern aufgehoben werden. Wenn jedoch das Versuchstier zusätzlich feuchte Wärme abgibt, dann schlägt sich diese in der Nachkammer nieder, und die gebildete Kondensationswärme wird als positiver Ausschlag der Meßspannung der in Serie geschalteten Nebenkammern registriert. Da bei starker feuchter Wärmeabgabe des Tieres in der Nachkammer bei 2° C der Taupunkt überschritten wird, schlägt sich Feuchtigkeit nieder, die am unteren Plattenende abgelassen und gemessen wird.

2.1.4. Das Temperiersystem

Um während der Versuche konstante Temperaturen im Wasserkreislauf der Kalorimeterkammer, der heizbaren Vorkammer, dem Wassersättiger und der nachgeschalteten Kühlkammer zu erreichen, wurde folgendes Temperiersystem entwickelt (s. Abb. 2.2):
Es besteht aus zwei großen Wasserbecken A und B von je 30 l und vier kleineren Behältern (C-F) von je 5 l Kapazität, die zur thermischen Isolierung in einem Styroporblock eingebettet sind. Die Becken A und B dienen als Wasserspeicher für die kleineren Behälter; in ihnen werden die für den Betrieb des Kalorimeters notwendigen, unterschiedlichen Wassertemperaturen erzeugt. Sie enthalten je ein Kühl- und Heizsystem sowie Mischpumpen. Durch Unterkühlung und anschließende Wiedererhitzung unter automatischer Kontrolle können in ihnen die gewünschten Temperaturen erzeugt werden. Auch bei Anfall größerer Wärmemengen durch rückströmendes erwärmtes Wasser aus dem Kalorimetersystem ist die elektronische Temperaturregelung der Becken in der Lage, die Wassertemperatur auf 1/100 Grad konstant zu halten. Becken A dient der Versorgung der kalten Systeme, d.h. des Wassersättigers und der nachgeschalteten Kühlkammer, und ist konstant auf 2° C eingestellt.
Durch Becken B wird das System der Kalorimeterkammer und der Vorkammer versorgt. Seine Wassertemperatur kann durch ein stufenloses Schaltsystem auf beliebige Temperaturen zwischen 10 und 50° C eingestellt werden.



P1-8 = Pumpen, Th1-4 = Thermostaten,

Abb. 2.2 Aufbau des Gradienten-Kalorimeters

In den vier kleinen Pufferbecken, die zur Reduzierung eventueller Temperaturschwankungen der Becken A und B dienen, befindet sich je ein Thermostat, der bei Abweichung der hier gemessenen von der gewünschten jeweiligen Wassertemperatur eine Pumpe in den großen Becken in Funktion setzt, die daraufhin Wasser entsprechender Temperatur nachliefert. Außerdem enthalten sie jeweils eine Pumpe, die die Wasserzirkulation im Kalorimetersystem bewirkt. Aus dem System fließt das Wasser zurück in die kleinen Becken, die durch Überlauf mit den Versorgungsbecken A und B verbunden sind.

2.2. Testung des Kalorimeters

Vor der Durchführung von Messungen an Versuchstieren mußten am Kalorimeter der beschriebenen Konstruktion Eichversuche durchgeführt werden, die nachzuprüfen hatten, ob:

a) an keiner Stelle des Kalorimeters und des Ventilationssystems Wärme zu- oder abgeführt wird, die nicht mit der Wärmeabgabe des Versuchsobjektes zusammenhängt,
b) das Kalorimeter ausreichend hohe Empfindlichkeit besitzt und die Wärmeaustauschkammern die gleiche Empfindlichkeit wie die Hauptkammer für einen bestimmten Wärmestrom haben,
c) zwischen der Höhe der gemessenen Thermospannung des Gradientenbelages und der Größe der Wärmeabgabe Linearität besteht,
d) der Gradientenbelag keinen Einfluß auf die Umgebungstemperatur des Versuchsobjekts hat,
e) die Reaktionszeit des Gradientenbelages auf Wärmebestrahlung den physiologischen Be-

dingungen der Thermoregulation des Versuchstieres angepaßt ist,

f) die Meßergebnisse nicht durch die Luftdurchflußmenge beeinflußt werden,

g) das Kalorimeter auf die verschiedenen Arten des Wärmetransportes mit der gleichen Meßspannung reagiert,

h) der Ort der Wärmequelle in der Kalorimeterkammer variabel sein kann, ohne daß Änderungen der Meßergebnisse entstehen.

Zu a) Durch Einbringen von Thermofühlern an den Punkten 1 bis 4 (s. Abb. 2.2) der Apparatur wurde nachgewiesen, daß die Temperaturen an den Punkten 1 und 4 bzw. an den Punkten 2 und 3 übereinstimmten. (Diese Übereinstimmung wurde allerdings erst erreicht, nachdem auch alle Überleitungsstutzen in die Temperiersysteme der entsprechenden Kammern einbezogen wurden.)

Zu b) Die Empfindlichkeit des Kalorimeters wurde mit Hilfe einer elektrischen Wärmequelle mit einstellbarer Wärmeabgabe gemessen. Dazu diente ein keramischer Widerstand von 19,65 Ohm, der von einem Transformator gespeist wurde. Es ergab sich eine Meßspannung der Reihenschaltung aller Gradientenbeläge von 1650 μV bei einer Wärmeabgabe von 1 cal/sec. Der niedrigste, eindeutig ablesbare Spannungswert lag bei ca. 25 μV, entsprechend einer Wärmemenge von ungefähr 0,015 cal/sec. Da die niedrigste Dauerwärmeabgabe der verwendeten Versuchstiere bei ca. 0,6 cal/sec lag, war die Empfindlichkeit des Kalorimeters als gut zu bezeichnen. Bei 35 Eichversuchen, die bei Variation der Wärmemenge, der Luftdurchflußrate und der

Plattendurchströmung mit unterschiedlich temperiertem Wasser durchgeführt wurden, ergab sich eine um den Faktor 1,12 höhere Empfindlichkeit der Vor- und Nachkammer gegenüber der Kalorimeter-Kammer. Sie war auf geringfügig unterschiedliche Bestückung mit Thermoelementen zurückzuführen und mußte bei der Errechnung der feuchten Wärmeabgabe berücksichtigt werden.

Zu c) Mit Hilfe des unter b) genannten Widerstandes wurde strenge Linearität zwischen Wärmeabgabe und Meßspannung im Bereich von 0,051 W entsprechend 0,0122 cal/sec und 20,36 W entsprechend 4,86 cal/sec nachgewiesen. Da die maximal auftretende Wärmeabgabe der Versuchstiere 3,6 cal/sec nicht überschritt, war im gesamten Meßbereich gute Meßgenauigkeit gewährleistet.

Zu d) Durch Berechnung läßt sich zeigen, daß der Temperaturgradient, der im Gradientenbelag entsteht, kaum Einfluß auf die Temperatur im Kalorimeter und die Wärmeproduktion des Subjekts ausübt. Da die Thermospannung von 1670 aktiven Thermoelementen bei 1 cal/sec Wärmemenge 1650 μV beträgt, erbringt jedes Thermoelement eine durchschnittliche Spannung von ca. 1 μV. Die spezifische Thermospannung zwischen Kupfer und Konstantan ist 40 μV pro 1° C Temperaturdifferenz. Der Temperaturgradient zwischen "wärmer" und "kalter" Seite des Belages bei 1 cal/sec beträgt deshalb weniger als 0,025° C. Die Gesamtwärmeabgabe durch den Stoffwechsel bei einem Kaninchen, die bei maximal 3,6 cal/sec liegt, erhöht den Temperatur-Gradienten somit auf etwa 0,09° C und ist damit vernachlässigbar gering.

Zu e) Die Reaktionszeit des Gradientenbelages der Kalorimeterwand, (d.h. die Zeit, die vergeht, bis 90 % der Maximalspannung der Thermoelemente nach Beginn einer Wärmeeinstrahlung gemessen werden) kann adäquat zu den späteren Versuchsbedingungen nur mit Wärmestrahlung auf folgende Weise gemessen werden: eine Wärmequelle (z.B. eine Glühlampe) wird im Abstand von ca. 10-20 cm vor einer Gradientenwand angebracht, durch eine Isolierfolie abgedeckt, geheizt und dann von der Abdeckung befreit. Bei dem verwendeten Kalorimeter antwortete die Thermospannung mit 50 % des Endwertes nach 3 sec, 90 % des Endwertes nach 10 sec; der Endwert wurde nach ca. 30 sec erreicht. Es muß darauf hingewiesen werden, daß zur Messung der Reaktionszeit eine Verwendung der unter b) beschriebenen Widerstandsanordnung nicht brauchbar ist, da nach Einschalten des Heizstromes die volle Wärmeabstrahlung des Widerstandes erst nach mehr als 10 Minuten erreicht wird. (Das Volumen des Keramikkörpers eines Hochlastwiderstandes beträgt etwa 2,5 cm^3.) So mußte zum Nachweis der Linearität nach Verändern des Heizstromes jeweils eine Zeit von etwa 12 Minuten bis 90 % des Endwertes und ca. 18 Minuten bis zur Erreichung des Maximalwertes der Meßspannung abgewartet werden.

Zu f) Wie bereits erwähnt, sollte ein korrekt gebautes Gradientenkalorimeter mit einem ventilatorischen oder respiratorischen System auf eine bestimmte Wärmeabgabe mit einer Meßspannung reagieren, die unabhängig von der Durchflußrate der Luftzirkulation ist.
Testversuche hierzu wurden folgendermaßen durchgeführt:

Der Widerstand als Wärmequelle im Kalorimeter wurde auf eine gleiche und konstante Wärmeabgabe von 11,5 W während des gesamten Versuches eingestellt. Die Luftdurchflußrate betrug 10 l/min; registriert wurden die gegeneinander geschalteten Thermospannungen der beiden Wärmeaustauscher, die Thermospannung der Hauptkammer, sowie die Summe der beiden Spannungen. Dabei betrug die Differenzspannung der beiden Wärmeaustauscher 2-3 % der Gesamtspannung. Nach Unterbrechung des Luftdurchflusses sank, wie erwartet, der Anteil der Spannung der Wärmeaustauschkammern auf Null. Bei erhöhtem Luftdurchfluß von 30 l/min blieb die Gesamtspannung des Kalorimeters unverändert. Das Verhältnis der Meßspannungen der Hauptkammer und der Austauschkammern verschob sich zugunsten der Wärmeaustauschkammern auf etwa 8 % der Gesamtspannung. Das Ergebnis bedeutet, daß mit zunehmender Ventilationsrate ein zunehmender Anteil der Gesamtwärme in die Austauschkammern transferiert wird.

Zu g) Außer durch Konvektion durch die Luftbewegung und Strahlung erfolgt die Wärmeabgabe eines Versuchstieres auch noch über die Wärmeleitung der Käfighalterung und erhöhte Konvektion über die Änderung der Feuchtigkeit der umgebenden Luft durch Transpiration, die bei Säugetieren, vor allem bei Wärmebelastung, einen wesentlichen Anteil ausmacht. Die Wärmeleitung der Käfighalterung ist, infolge der Konstruktion, s. Kap. 2.1.2., vernachlässigbar. Es mußte nun überprüft werden, welchen Einfluß die Erhöhung der Feuchtigkeit durch Wasserabgabe eines Probekörpers auf die Thermospannungen des Kalorimeters hatte. Dazu wurde folgender Versuchsaufbau gewählt:

Ein Korbgeflecht, das mit einer Mullbinde in mehreren Lagen umwickelt war, wurde um den Widerstand im Kalorimeter befestigt. Ein eingeflochtener, im Endstück durchlöcherter Schlauch, wurde von außerhalb zugeleitet und ermöglichte es, die Mullbinde zu befeuchten, ohne daß das Kalorimeter geöffnet werden mußte. Bei einer konstanten Wärmeabgabe der Wärmequelle von 5 W und einem Luftstrom, der in den einzelnen Versuchen zwischen 2,5 und 20 l/min variierte, wurden bei verschiedenen Kammertemperaturen jeweils einmalig zwischen 5 und 20 ml Wasser von Kalorimeter-Kammertemperatur zugeführt. Wie zu erwarten fiel die Meßspannung der Kammer ab, während sie im Wärmeaustauschersystem durch erhöhten Wärmetransport in die Nachkammer anstieg. Bei hoher Luftdurchflußrate und einer Kammertemperatur von 32° C machte die Meßspannung des Wärmeaustauschersystems ca. 65 % der Gesamtspannung des Kalorimeters aus. Dabei wurde allerdings eine vorübergehende Abnahme der Gesamtspannung des Kalorimeters von maximal 15 % festgestellt, die im wesentlichen auf einen Kältereiz durch die Einbringung von Flüssigkeit von Kammertemperatur auf die aufgeheizte Mullbinde zurückzuführen ist. Dieser Kältereiz fällt in Tierversuchen fort, da die abgegebene Feuchtigkeit auf Probekörpertemperatur ist. Außerdem sind die dann abgegebenen Feuchtigkeitsmengen wesentlich geringer und zeitlich homogener verteilt. Da die zugeführte Flüssigkeit eine Überschreitung des Taupunktes im Nachkammer-Kühlsystem zwangsweise zur Folge hat, fällt dort Wasser aus. Dieses Wasser befindet sich am Ausgang des Nachkammersystems auf 2° C Temperatur (was durch Temperaturmessungen am Auslaßstutzen überprüft wurde) und hat alle Wärmeenergie an das

Meßsystem abgegeben.
Zu h) Durch Verschiebung der Wärmequelle in der Kalorimeter-Hauptkammer wurde nachgewiesen, daß die Gesamt-Meßspannung des Kalorimeters vom Probenort unabhängig ist. Da für die Wärmeaustauschkammern der gleiche Gradientenbelag verwendet wurde, ist damit deren Anwendung für Wärmeabgabemessungen bei inhomogener Temperaturverteilung gerechtfertigt.

2.3. Diskussion der Kalorimetereigenschaften

Das Volumen der Wärmekammer des Gradientenkalorimeters beträgt 112 l. Das gewählte Volumen ergibt sich aus einem Kompromiß zwischen großen Abmessungen zur Erreichung günstiger physiologischer Umweltbedingungen und geringen Wärmestaus und kleinen Abmessungen zur Erhaltung ausreichend hoher Empfindlichkeit bei kurzer Reaktionszeit. Die Gesamt-Meßspannung des Kalorimeters beträgt 1650 μV pro 1 cal/sec Wärmeabgabe, wobei die kleinste, eindeutig registrierbare Meßspannung bei ca. 25 μV entsprechend 0,015 cal/sec liegt. Damit ist die Empfindlichkeit den zu erwartenden thermoregulatorischen Wärmeabgabeänderungen der Kaninchen entsprechend. Die Reaktionszeit auf Bestrahlungen liegt bei 10 sec für 90 % des Endwertes der Meßspannung. Die Linearität zwischen Wärmeabgabe in der Meßkammer und Meßspannung ist bis zu Luftdurchflußraten von 30 l/min gewährleistet. Die Kammertemperaturen können zwischen 10° C und 40° C gewählt werden. Die bei Wärmebelastung entstehende feuchte Wärmeabgabe kann aus der Aufteilung der Meßspannungen in den Wärmeaustauschkammer- und Hauptkammeranteil ermittelt werden.

Nach Inbetriebnahme des Gerätes kann nach einer Einlaufzeit von maximal 2 Stunden bei den geringsten Kammertemperaturen mit den Versuchen begonnen werden. Nach kurzzeitigem Öffnen der Kammertür, wie es zur Einbringung des Versuchstieres notwendig ist, wird der Gleichsgewichtszustand nach ca. 20 min erreicht. Resultierend aus dem Geräteprinzip, das mit einer Vorkammer-Wassersättigung bei 2° C arbeitet, treten bei verschiedenen Betriebstemperaturen in der Hauptkammer unterschiedliche relative Luftfeuchtigkeiten auf, die zwischen 58 % (bei 10° C) und 10 % (bei 40° C) liegen. Diese Erscheinung stellt jedoch keinen prinzipiellen Nachteil dar, da diese Tendenz auch bei natürlichen Umweltbedingungen auftritt; sie sollte jedoch bei der Deutung der gemessenen feuchten Wärmeabgabe von Versuchstieren berücksichtigt werden.

3. Zusatzmeßeinrichtungen zum Gradientenkalorimeter

Zur Untersuchung der Einwirkung von Pharmaka auf die thermoregulatorischen Mechanismen von Säugetieren sollten neben den Messungen der Wärmeabgabe gleichzeitig zusätzliche Informationen über Veränderungen möglichst vieler Körperfunktionen gesammelt werden. Gerade das Gradientenkalorimeter bietet hier größtmögliche Freiheiten zur Durchführung solcher Zusatzmessungen, wie Messungen des Gasstoffwechsels, verschiedener Körpertemperaturen und der Atem- und Herzfrequenz.

3.1. Messung des Gasstoffwechsels

Das geschlossene System des Gradientenkalorimeters, das in seinem Gleichgewicht unbeeinflußt ist von der Ventilation, macht es möglich, über längere Zeit außer der Wärmeabgabe auch den Gasstoffwechsel des Versuchstieres auf einfache Art zu messen und dadurch einen Vergleich zwischen der durch direkte kalorimetrische Methoden ermittelten Wärmeabgabe (abgegebene Energiemenge) und der durch indirekte kalorimetrische Methoden ermittelten Wärmeaufnahme (aufgenommene Energiemenge) zu ziehen. Da die Wärmeaufnahme des Organismus sich aus dem kalorischen Wert des verbrannten Sauerstoffs berechnet, der abhängig ist vom Anteil der einzelnen, an der Verbrennung beteiligten Substrate, ist es notwendig, sowohl den aufgenommenen Sauerstoff, als auch das abgegebene Kohlendioxid zu messen.
Die CO_2-Produktion des Versuchstieres wurde in

einem medizinischen Uras (Firma HARTMANN u. BRAUN, Meßbereich 0-1 % CO_2) gemessen, der mit einer Pumpe einen Teil der aus dem Kalorimeter ausströmenden Luft ansaugte. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Ultrarotabsorption. Aus der ausströmenden Luft wurden zur O_2-Analyse mit einer Pumpe fortlaufend Proben entnommen, die in einem O_2-Analysegerät (Firma BECKMANN) auf paramagnetischem Weg analysiert wurden. Der Meßbereich des Gerätes liegt zwischen 20 und 21 % O_2. Das Gerät wurde durch den herrschenden Luftdruck und die Raumtemperatur stärker beeinflußt, so daß diese zur Errechnung eines Korrekturfaktors mitregistriert werden mußte. Da dieses Analysegerät nur für einen Teil der Versuche zur Verfügung stand, mußte später zur Errechnung der Werte der indirekten Kalorimetrie der anfangs ermittelte mittlere RQ-Wert von 0,85 zugrunde gelegt werden. Dieser RQ-Wert stimmt mit den Literaturangaben (4) überein.

3.2. Messung der Körpertemperaturen

Zur Ermittlung der Rektal-, Ohr- und Hauttemperaturen wurden Thermoelemente (Kupfer-Konstantan) verwendet, deren Bezugslötstellen in einem dafür konstruierten Vergleichspunktthermostaten auf einer konstanten Temperatur von 35,3° C gehalten wurden. Die Rektalsonde wurde etwa 7,5 - 10 cm tief in das Rektum eingeführt (13) und mit Leukoplast an der Schwanzwurzel der Versuchstiere befestigt. Die Ohrsonde wurde in das Ohr des Tieres eingerollt und ebenfalls mit Heftpflaster fixiert. Es wurde darauf geachtet, daß das Ohr während der Dauer des Versuches nicht an den Körper angelegt werden

konnte, um eine Beeinflussung der Ohr- durch die Hauttemperatur zu vermeiden. Zur Messung der Hauttemperatur wurde die Sonde seitlich der Brustwirbelsäule auf einer enthaarten Hautstelle befestigt. Die Eichung der Sonden erfolgte mit einem Wasserthermostaten.

3.3. Messung der Atemfrequenz

An einer anpaßbaren Kopfmaske wurde ein NTC-Widerstand angebracht, der die bei der Ausatmung auftretende Erwärmung durch den Exspirationsstrom als elektrischen Impuls maß und über einen Verstärker in einen Impulsfrequenzmesser (Firma HELLIGE, Programm 19) leitete. Die Anbringung des NTC-Widerstandes mußte so erfolgen, daß einerseits eine möglichst freie Anordnung im Exspirationsstrom erreicht, aber andererseits eine Beschädigung durch das Versuchstier vermieden wurde.

3.4. Messung der Herzfrequenz

Die Messung erfolgte mit Hilfe der EKG-Ableitung nach EINTHOVEN. Zur Ableitung wurden in Vorversuchen Einstichelektroden verwendet. Diese erwiesen sich jedoch als nicht günstig, da sie trotz Fixierung mit Leukoplast bei unruhigen Tieren aus der festen Lage gerieten und dabei die Tiere teilweise verletzten. Als optimal erwiesen sich Extremitätenelektroden aus feinmaschigen Kupfernetzen von 2 cm^2 Größe, die um den enthaarten Vorder- bzw. Hinterlauf des Tieres gewickelt und mit Leukoplaststreifen dort fixiert wurden. Als Herzelektrode verwendeten wir eine Kontaktelektrode der Firma HELLIGE, die auf der enthaarten

Haut in Höhe des 5. ICR parasternal befestigt wurde. Durch eine Spezialcreme wurde der Kontakt an den drei Ableitungselektroden verbessert. Die abgeleiteten Impulse wurden von einem EKG-Schreiber der Firma HUGO SACHS aufgenommen.

3.5. Registrierung der Meßdaten

Die Meßwerte des Kalorimetersystems wurden über eine Verstärker- und Gegenspannungsanlage auf einem 4-Kanal-Schreiber (Typ Micrograph BD 2, Firma KIPP & ZONEN) registriert. Kanal 1 zeichnete die feuchte Wärmeabgabe, Kanal 2 die Wärmeabgabe durch Strahlung und Konvektion und Kanal 3 die Gesamtwärmeabgabe als Summe der Werte aus Kanal 1 und 2 auf. Kanal 4 diente der Kontrolle der Kalorimeterkammertemperatur und war mit einem Thermoelement im Inneren der Kammer verbunden. Die 4 Meßwerte wurden über einen Meßstellenumschalter alle 12 sec abgefragt. Zur Registrierung der Meßwerte der drei Temperatursonden des Kaninchens, der Herz- und Atemfrequenz, der CO_2-Produktion und des Feuchtigkeitsgehaltes in der Kalorimeterkammer wurde ein 24-Kanal-Punktdrucker (Typ PR 3500, Firma PHILIPS) verwendet. Die Umschaltzeit zwischen den einzelnen Kanälen betrug 10 sec.

4. Versuchsdurchführung

4.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 85 mischrassigen Kaninchen verschiedenen Geschlechts im Alter zwischen 3 und 12 Monaten durchgeführt, deren Gewicht zwischen 1850 g und 4310 g schwankte. Das mittlere Körpergewicht lag bei 3220 g. Die Kaninchen wurden in Einzelboxen bei einer Zimmertemperatur von 22° C gehalten. Ernährt wurden sie mit Solanin-Mischtrockenfutter und Wasser. Die Tiere wurden mehrmals für die Versuche herangezogen, jedoch wurde darauf geachtet, daß mindestens 6 Tage zwischen den Versuchen lagen, um zu gewährleisten, daß keine Überlastung entstand und keine Akklimatisation an die Versuchstemperaturen möglich war. Während der Versuchsdauer (ca. 6 Stunden) erhielten die Tiere keine Nahrung.

4.2. Versuchstemperaturen

Um Veränderungen der Wirkung von Pharmaka bei thermischen Belastungssituationen zu klären, war es notwendig, diejenigen Umgebungstemperaturen zu finden, die eine solche thermische Belastung für die Versuchstiere darstellten.
In verschiedenen Veröffentlichungen (16, 7, 21) wird als Zone der thermischen Neutralität für Kaninchen eine Umgebungstemperatur zwischen 15 - 24° C angegeben. In diesem Bereich müssen keine besonderen Wärmeabgabe- oder gewinnungsmechanismen aktiviert werden, um die Kern-

temperatur zu halten; er wird deshalb auch als metabolisch neutrale Zone bezeichnet. (2)

Wir führten Vorversuche bei 12, 15, 18, 24, 29, 32, 35° C Umgebungstemperatur durch. Sie ergaben, daß die Tiere bei einer Umgebungstemperatur zwischen 18 und 24° die Rektaltemperatur während einer Versuchsdauer von 6 Stunden konstant halten konnten, ohne daß dabei eine wesentliche Veränderung in der Wärmebildung auftrat. Bei 24° C erreichte die auf das Körpergewicht bezogene Wärmeproduktion als Durchschnittswert aus 8 Versuchen einen Tiefstwert von 1,75 kcal $kg^{-1}h^{-1}$, der bei 18° C in einigen Versuchen um 15 % überschritten wurde. Unter- und oberhalb dieser Temperaturen stieg die Wärmebildung steil an, und zwar um 33 % bei 12° C und um 70 % bei 32° C gegenüber den Werten bei 24° C. Außerdem zeigten die Kerntemperaturen in diesen Bereichen eine leichte Tendenz zum Abfall bzw. Anstieg. Bei einer Umgebungstemperatur von über 30° C nahm das Regulationsvermögen der Kaninchen stark ab. Die Rektaltemperatur stieg stetig an und erreichte in einem Versuch nach 9 Stunden mit 42,9° C den Letalpunkt.
Wir wählten daher als Versuchstemperaturen für die Hitzebelastung 29 und 32° C, als Temperatur in der Zone der thermischen Neutralität 24° C und für die Kältebelastung eine Temperatur von 12° C.

4.3. Luftdurchflußraten

Bei der Ermittlung des geeigneten Luftdurchflusses während der Durchführung der Versuche war darauf

zu achten, daß einerseits eine möglichst große Durchflußrate zur ausreichenden O_2-Versorgung des Tieres gewählt wurde, andererseits jedoch die Durchflußrate klein genug war, um keine Verfälschung des Meßergebnisses durch erhöhte konvektive Wärmeabgabe zu erhalten. Bei diesem Kompromiß war außerdem darauf zu achten, daß die CO_2-Konzentration möglichst klein war, um keine unphysiologische Erhöhung der Ventilationsrate und damit des Gesamtumsatzes zu bewirken, jedoch auch nicht zu klein, um eine genügend exakte Registrierung zu gewährleisten.
Bei Vorversuchen mit einer Belüftungsrate von 5 l/min war die CO_2-Konzentration bei Umgebungstemperaturen zwischen 12-32° C und unterschiedlich schweren Kaninchen bis zu 0,710 % CO_2 in der Kalorimeterluft angestiegen. Bei 10 l/min lag sie maximal bei 0,380 %, bei 15 l/min bei 0,275 % und bei 20 l/min bei 0,140 % CO_2. Da bei einer CO_2 Konzentration von über 0,5 % eine Steigerung des Gesamtumsatzes erwartet wird (24) und bei einer Luftdurchströmung von 20 l/min eine Erhöhung der konvektiven Wärmeabgabe angenommen werden konnte, hielten wir nach den oben angeführten Überlegungen für die Reihenversuche eine Luftdurchflußrate von 10 l/min für günstig.

4.4. Dauer der Einzelversuche

Die untere Grenze der Versuchsdauer der Messung an einem Tier ist nicht durch die Einlaufzeit nach Schließen der Kammertür gegeben (etwa 20 Minuten), sondern durch die Adaptationszeit des Tieres, die

bei etwa 2 Stunden liegt. Eine obere Grenze der Versuchsdauer ist durch die Apparatur nicht gegeben.
In Langzeitversuchen bei niedrigen Kammertemperaturen (12° C) konnten selbst bei 20stündigen Versuchen keine Schädigungen der Tiere festgestellt werden, jedoch stellte bei Temperaturen von 32° C eine Zeit von 10 Stunden die kritische Grenze dar. Bei Versuchen mit Pharmaka muß die Dauer ihrer Wirkzeit berücksichtigt werden. Für die Reihenversuche im Rahmen dieser Arbeit erwiesen sich ca. 8 Stunden als ausreichend.

4.5. Versuchsauswertungen

Die gemessenen Versuchsdaten wurden mit Hilfe der Eichwerte bzw. Eichkurven ausgewertet und grafisch aufgetragen. Außerdem wurden aus entsprechenden Reihenversuchen Mittelwertskurven hergestellt.

Die Wärmeabgabe wurde sowohl in Watt als auch in kcal pro kg Körpergewicht und Stunde angegeben. Auf eine Normierung der Wärmeabgabe auf die Oberfläche der Tiere wurde verzichtet, da 1. die Annahme, daß alle Warmblüter über die Einheit der Oberfläche gleiche Wärmemenge verlieren, unberechtigt erscheint (1), 2. gerade für Kaninchen die Oberflächenformel keine vergleichbaren Werte zu anderen Säugetieren liefert (28,12) und 3. die Oberflächenformel zu ungenau definiert ist (13), um als Basis für Messungen bei Kaninchen zu dienen.

Die aus dem Gasstoffwechsel errechneten Werte der indirekten Kalorimetrie mußten aus der CO_2-Abgabe

und aus einem mittleren RQ von 0,85 errechnet werden, da der O_2-Analysator nur für einen Teil der Versuche zur Verfügung stand.
Die Beschreibung der Versuchsergebnisse (s. Kap. 5) und die in der Diskussion (s. Kap. 6) angegebenen Werte sind den Mittelwertskurven entnommen.

5. Versuchsergebnisse

Ausgewertet und zu Mittelwertbildungen wurden insgesamt 29 Tierversuche herangezogen, davon jeweils 8 für Messungen bei den Kammertemperaturen von 12° C, 24° C und 29° C, sowie 5 für Messungen bei 32° C. Wie bereits erwähnt, wurden zur Auffindung der Zone der thermischen Neutralität weitere 66 Messungen bei Zwischentemperaturen und unterschiedlichen Durchflußraten vorgenommen.

5.1. Meßergebnisse bei 24° C

Bei einer Temperatur im oberen Bereich der Zone der thermischen Neutralität ergaben die Mittelwertskurven aus 8 Versuchen folgende Werte, (s. Abb. 5.1.):

a) Rektaltemperatur
In den ersten 80 min kam es zu einem Abfall der Rektaltemperatur vom 38,8° C auf 38,3° C. Nach 160 min war sie wieder auf 38,6° C angestiegen und hielt diesen Wert mit geringen Schwankungen um 0,05° C bis zum Ende des Versuchs nach 280 min.

b) Hauttemperatur
Sie zeigte in der ersten Stunde einen Abfall von 32,3° C auf 31,1° C, um dann ohne wesentliche Änderung auf einen Wert von 31,1° C bis 31,4° C zu bleiben.

c) Ohrtemperatur
Während der ersten 140 min fiel die Temperatur steil von 35,7° C auf 29,0° C, um für eine Stunde in diesem Bereich annähernd gleich zu bleiben.

Nach der 3. Stunde erfolgte bis zum Ende der Versuche ein Anstieg auf 31,2° C.

d) Herzfrequenz
Sie hielt sich relativ konstant auf einem mittleren Wert von 236 min^{-1} mit geringen Schwankungen zwischen 232 bis 239 min^{-1}. In Einzelversuchen lagen die Schwankungen zwischen 187 und 275 min^{-1}.

e) Atemfrequenz
140 min nach Versuchsbeginn war die Atemfrequenz von 159 auf 128 min^{-1} abgefallen, stieg aber gegen Versuchsende wieder auf den Ausgangswert an.

f) Energiebilanz
Die Gesamtwärmeabgabe entsprach in ihrem Kurvenverlauf in groben Zügen dem der Ohrtemperatur. Es kam in den ersten 160 min zu einem Abfall von 3,7 auf 2,75 kcal kg^{-1} h^{-1} und nach weiteren 20 min zu einem Anstieg auf 2,8 kcal kg^{-1} h^{-1}. Dieser Wert wurde bis zum Ende des Versuches gehalten. Der Anstieg fiel mit dem der aus dem Gasstoffwechsel errechneten Wärmeproduktion zusammen.

Die feuchte Wärmeabgabe zeigt Parallelität zur Atemfrequenz. Sie fiel ebenfalls während 160 min von einem Betrag von 16,1 % der Gesamtwärmeabgabe bei einer Atemfrequenz von 148 min^{-1} auf einen Tiefstwert von 12,8 % (Atemfrequenz 129 min^{-1}), um dann gegen Ende des Versuches wieder auf 15 % (Atemfrequenz 152 min^{-1}) anzusteigen. Im Mittel machte sie 14,8 % der Gesamtwärmeabgabe aus.

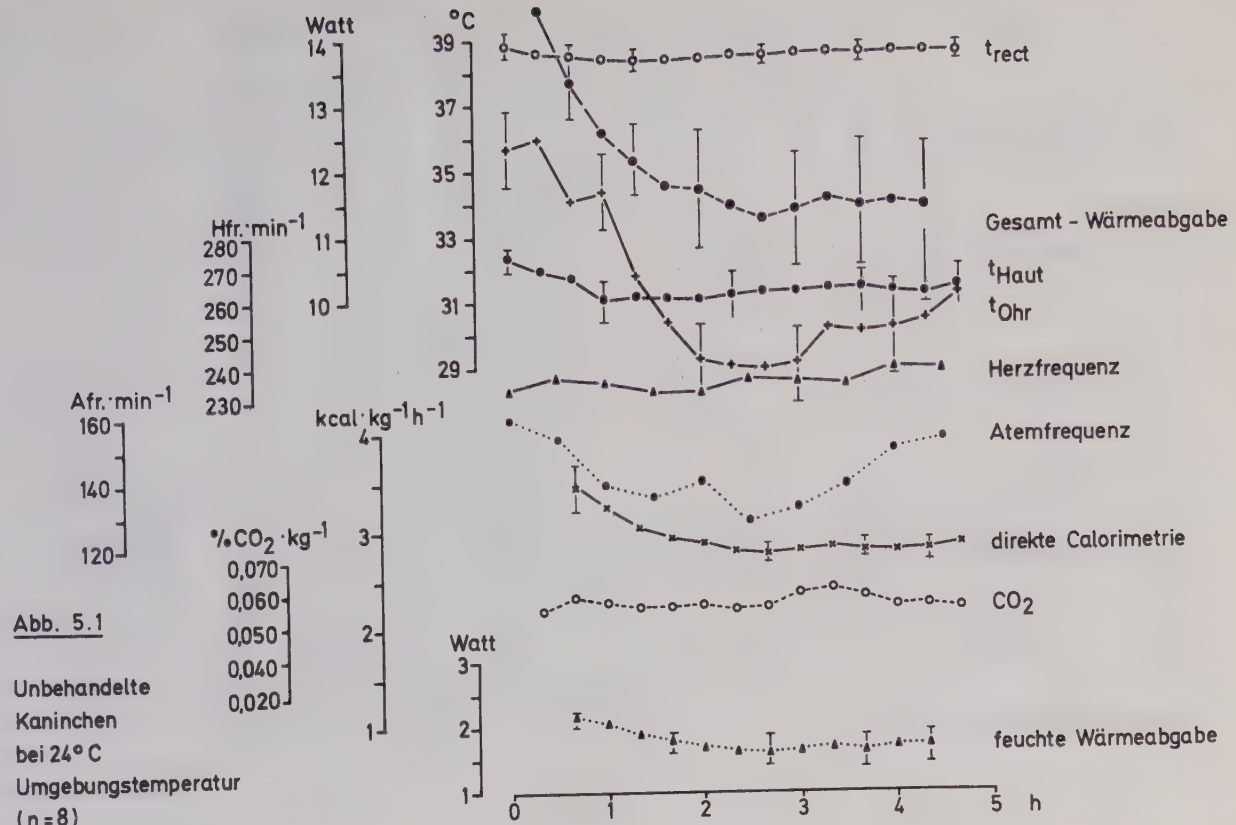


Abb. 5.1

Unbehandelte Kaninchen bei 24° C Umgebungstemperatur (n=8)

5.2. Meßergebnisse bei 12° C

In 8 Versuchen bei 12° C - diese Temperatur stellt für Kaninchen eine Kältebelastung dar - ergaben sich folgende Werte (s. Abb. 5.2.):

a) Rektaltemperatur
Im Laufe von 3 Stunden fiel die Rektaltemperatur um 0,5° C von 38,0° C auf 37,5° C ab. In den weiteren 140 min schwankte sie nur noch unwesentlich um diesen Wert.

b) Hauttemperatur
Sie fiel in den ersten 40 min von 29° C auf 27° C. In den folgenden 2 Stunden sank die Temperatur um weitere 0,4° C und veränderte sich bis zum Ende der Versuche kaum noch.

c) Ohrtemperatur
In der 1. Stunde wurde die Ohrtemperatur um 9° C auf 19,7° C gesenkt. Nach der 2. Stunde war ein Tiefpunkt von 18,8° C erreicht, um den sie sich annähernd gleichbleibend bis zum Ende der Versuche bewegt.

d) Herzfrequenz
Von einem Ausgangswert von 230 min^{-1} erhöhte sich die Frequenz nach 80 min auf 258 min^{-1} und stieg unter starken Schwankungen bis auf 265 min^{-1} an. In Einzelversuchen wurden Frequenzen bis 310 min^{-1} gemessen.

e) Atemfrequenz
Die mittlere Atemfrequenz lag mit 93 min^{-1} und leicht fallender Tendenz um 35 % unter den Werten bei einer Umgebungstemperatur von 24°C.

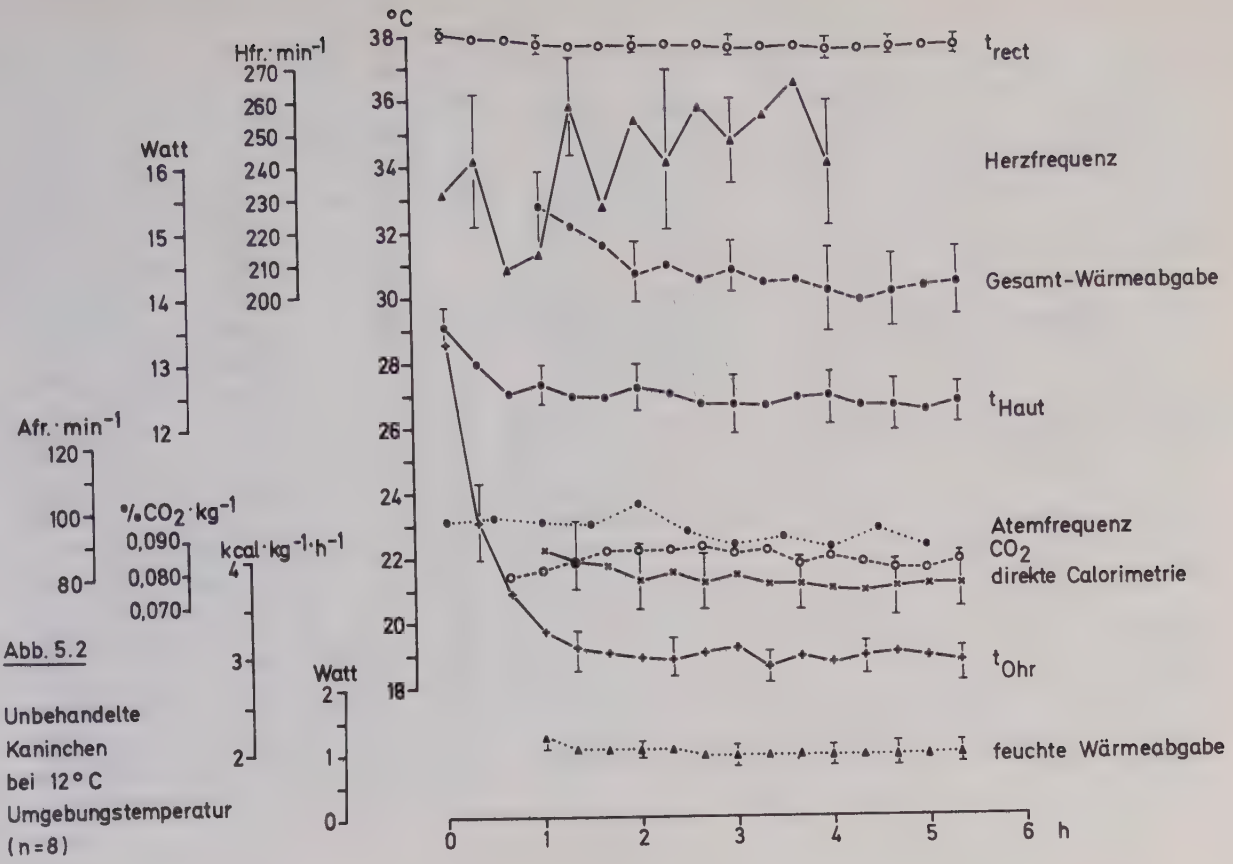


Abb. 5.2

Unbehandelte Kaninchen bei 12 °C Umgebungstemperatur (n=8)

f) Energiebilanz
Auch bei 12° C Umgebungstemperatur war eine gewisse Parallelität zwischen dem Kurvenverlauf der Ohrtemperatur und der Gesamtwärmeabgabe feststellbar. Wie bei der Ohrtemperatur war bis 2 Stunden nach Versuchsbeginn auch hier ein Kurvenabfall feststellbar, und zwar auf 3,75 kcal $kg^{-1}h^{-1}$. Von diesem Punkt an fiel die Wärmeabgabe bis zum Versuchsende nur noch um 0,05 kcal $kg^{-1}h^{-1}$. Die CO_2-Konzentration in der Kalorimeterkammer bei 10 l/min Luftdurchfluß lag mit einem mittleren Wert von 0,083 % kg^{-1} um 38 % über dem Wert bei 24° Umgebungstemperatur.
Die feuchte Wärmeabgabe machte nach 60 min 8,1 % der Gesamtwärmeabgabe bei einer Atemfrequenz von 96 min^{-1} aus. Nach 160 min waren es nur noch 6,6 % bei einer Atemfrequenz von 91 min^{-1}, und nach 5 Stunden 6,7 % bei einer Atemfrequenz von 88 min^{-1}. Der mittlere Wert der feuchten Wärmeabgabe lag bei 6,9 % der Gesamtwärmeabgabe.

5.3. Meßergebnisse bei 29° C

Die Mittelwertskurve aus 8 Versuchen zeigte folgende Werte (s. Abb. 5.3.):

a) Rektaltemperatur
Sie stieg in den 6 Stunden der Versuchsdauer von 39,0° C ohne wesentliche Schwankungen auf 39,3° C an.

b) Hauttemperatur
Sie lag zu Anfang und Ende des Versuches in der gleichen Höhe von 35,5° C und zeigte lediglich nach 100 min einen geringen Abfall auf 35,1° C,

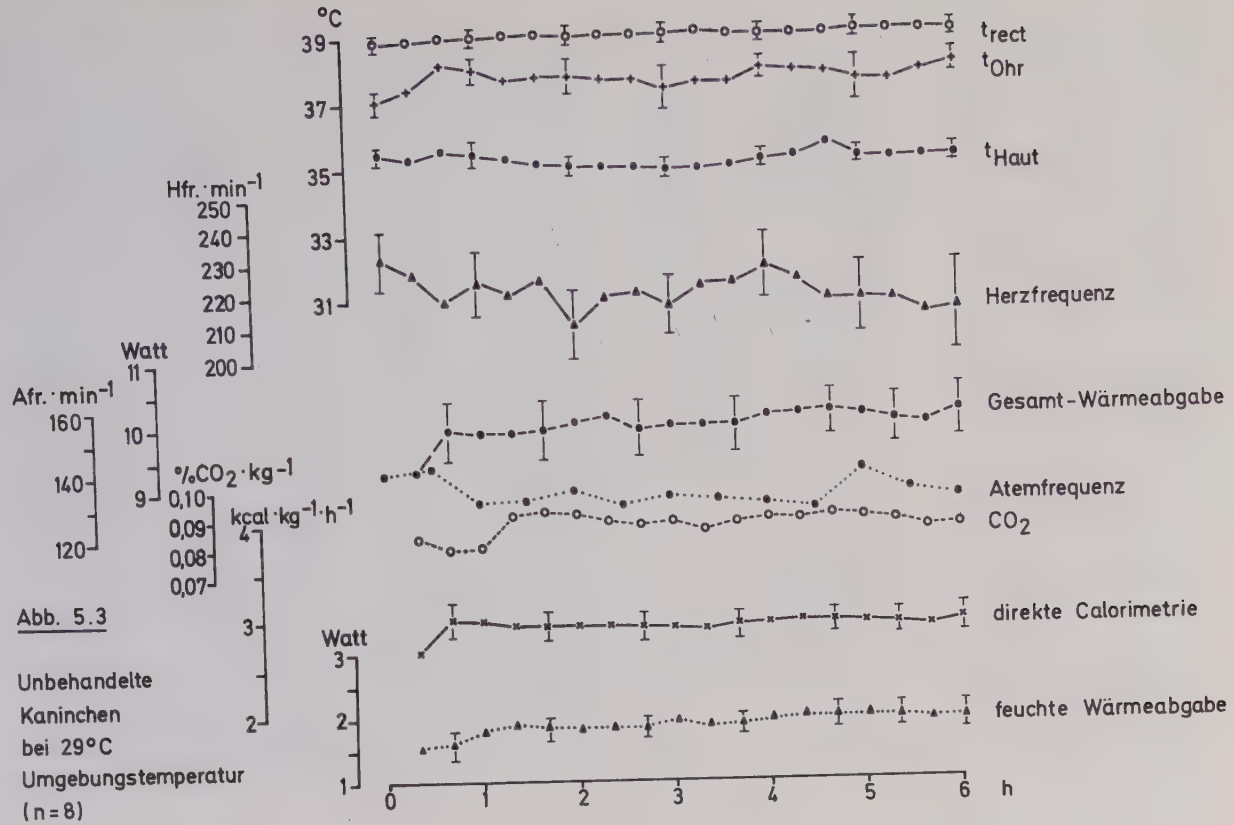


Abb. 5.3

Unbehandelte Kaninchen bei 29°C Umgebungstemperatur (n = 8)

sowie nach 4 Stunden 40 min einen Anstieg auf 35,9° C. Dieser erfolgte parallel zu einem Anstieg in der Gesamtwärmeabgabe. Die mittlere Hauttemperatur lag mit 35,4° C um 4° C höher als der entsprechende Wert bei 24° C Umgebungstemperatur.

c) Ohrtemperatur
Während der 6 Versuchsstunden stieg sie von 37,2° C unter leichten Schwankungen auf 38,3° C an. Ihr mittlerer Wert von 37,8° C lag um 6,5° C über den Werten bei Versuchen mit 24° C Umgebungstemperatur.

d) Herzfrequenz
Sie zeigte leicht abfallende Tendenz. Ihr Endwert lag mit 216 min^{-1} um 15 min^{-1} unter dem Ausgangswert. Im Mittel betrug die Frequenz 221 min^{-1}.

e) Atemfrequenz
Sie lag bei einem annähernd gleichbleibenden Wert von 134 min^{-1} und zeigte lediglich leichte Schwankungen zwischen 142 und 131 min^{-1}.

f) Energiebilanz
Die Gesamtwärmeabgabe lag im Durchschnitt bei 2,96 kcal $kg^{-1}h^{-1}$. Die CO_2-Konzentration lag mit einem mittleren Wert von 0,091 % kg^{-1} um 52 % über Wert bei 24° C Umgebungstemperatur und wies auf die Steigerung der Wärmeproduktion hin.
Die feuchte Wärmeabgabe zeigte leicht steigende Tendenz. Sie stieg von 16,7 % der Gesamtwärmeabgabe auf 19,6 % an. Mit einem Durchschnittswert von 19,3 % lag sie um 4,5 % über den Werten bei 24° C Umgebungstemperatur.

5.4. Meßergebnisse bei 32° C

Diese Temperatur stellte für die von uns benutzten Kaninchen eine erhebliche Wärmebelastung dar. Von den 5 durchgeführten Versuchen endete einer nach 9 Stunden 40 min mit dem Tod des Tieres. Die Mittelwertskurve aller Versuche ergab folgende Werte (s. Abb. 5.4.):

a) Rektaltemperatur
In den ersten 120 min stieg die Rektaltemperatur kontinuierlich von 38,2° C um 1° C auf 39,2° C an. Die folgenden 4 Stunden brachten einen weiteren Anstieg von 0,6° C, so daß die Kerntemperatur zu Versuchsende 39,8° C erreichte.

b) Hauttemperatur
Der Ausgangswert der Hauttemperatur lag bei 34,7° C und zeigte nach 80 min einen Anstieg auf 36,4° C. Er lag damit um 5,2° C höher als der entsprechende Wert bei 24° Zimmertemperatur. Nach 5 Stunden war die Temperatur langsam kontinuierlich auf 36,6° C angestiegen. Danach erfolgte in der letzten Stunde nochmal ein beschleunigter Anstieg um 0,4° C auf 37,0° C.

c) Ohrtemperatur
Sie verlief nach einem raschen Anstieg in den ersten 20 min von 34,9° C auf 37,4° C parallel zur Kerntemperatur. Sie stieg wie diese gleichmäßig an und lag nur um 0,6 bis 0,9° C unter der Rektaltemperatur. Der Endwert betrug 39° C.

d) Herzfrequenz
Sie zeigte wie die Körpertemperatur einen Anstieg. Der Ausgangswert lag bei 217 min^{-1}, der mittlere Endwert bei 235 min^{-1}. Nach 260 min kam es zu

erhöhte sich jetzt schneller als zuvor. Sie fiel jedoch nach 120 min von 39,9° C bis zum Aussetzen der Herztätigkeit nach 9 Stunden 40 min auf 35,5° C ab. Die Rektaltemperatur war bis zu diesem Zeitpunkt auf 42,8° C angestiegen, davon allein in den letzten 60 min um 2° C. Der Endwert der Hauttemperatur lag bei 39,2° C. Gegen Versuchsende machte die feuchte Wärmeabgabe 33,1 % der Gesamtwärmeabgabe aus.

In den ersten 6 Stunden 20 min des Versuches zeigte die Gesamtwärmeabgabe, ähnlich der Ohrtemperatur, keine Steigerung. Sie lag bei 2,9 kcal $kg^{-1}h^{-1}$. Trotz eines Anstieges um 9,1 % in den letzten 3 Versuchsstunden, in denen auch die Haut- und Ohrtemperatur sowie die feuchte Wärmeabgabe anstiegen, konnte die Kerntemperatur nicht gehalten werden und erreichte mit 42,8° C den Letalpunkt des Tieres.

6. Diskussion der Meßergebnisse

6.1. Gegenüberstellung der Meßergebnisse

Die Zusammenfassung der Meßwerte (s. Tab. 6.1.) soll die Bedeutung der thermoregulatorischen Mechanismen und deren quantitativen Auswirkungen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen verdeutlichen.

Tabelle 6.1.

Umgebungstemperatur [° C]	12	24	29	32
relative Luftfeuchtigkeit [%]	50	24	18	15
Kaninchen-Gewicht [kg]	3,48	3,63	2,99	3,46
Rektal-Temperatur [° C]	37,6	38,5	39,1	39,3
Haut-Temperatur [° C]	27,0	31,4	35,4	36,3
Ohr-Temperatur [° C]	19,9	31,3	37,8	38,3
Atemfrequenz [min^{-1}]	93	143	134	-
Herzfrequenz [min^{-1}]	241	236	221	222
Gesamtwärmeabgabe [Watt]	14,22	11,45	10,09	9,84
Feuchte Wärmeabgabe in [%] der Gesamt-Wärmeabgabe	6,9	14,8	19,3	28,7
Wärmeabgabe [kcal $kg^{-1}h^{-1}$]	3,72	2,80	2,96	2,53
CO_2-Konzentration [% kg^{-1}]	0,083	0,060	0,091	0,103

6.2. Bewertung der Meßergebnisse

Die Aufgabe der Temperaturregelzentren bei homiothermen Lebewesen besteht in der Konstanterhaltung der Kerntemperatur. Aus diesem Grund kann diese als Indikator für die Wirksamkeit der thermoregulatorischen Mechanismen angesehen werden. Bei den Versuchsserien mit Kaninchen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen ist deshalb die Beobachtung der Rektaltemperatur der wichtigste Punkt.
Bei einer Umgebungstemperatur von 24° C, die im Bereich der thermischen Neutralität liegt, (s. Kap. 4.2.), in der die Rektaltemperatur definitionsgemäß keine Veränderung zeigen dürfte, war dennoch in der Mittelwertskurve in den ersten 80 Versuchs-Minuten ein Abfall um 0,2° C zu beobachten. Diesem ging ein Anstieg der Ohrtemperatur mit starker Wärmeabgabe voraus. Der beschriebene Abfall war erst nach 3 Stunden durch stetigen Anstieg der Rektaltemperatur bei steilem Abfall der Ohrtemperatur wieder ausgeglichen. In 4 Einzelversuchen in diesem Meßbereich wurde das Absinken der Rektaltemperatur noch deutlicher beobachtet. Der Maximalabfall lag hier bei mehr als 2° C und wurde bei dem kleinsten der Versuchstiere (Körpergewicht 2000 g) registriert. Bei 3 Versuchen zeigten sich keine wesentlichen Änderungen der Rektaltemperatur, bei einem Versuch erfolgte ein Anstieg um 1,9° C. Bei 12° C Umgebungstemperatur wurde ein Abfall der Rektaltemperatur bei 2 von 8 Versuchen beobachtet, während er bei 29° C und 32° C Umgebungstemperatur ausblieb. Die Effekte bei 12° und 24° C können wahrscheinlich auf psychogene Einflüsse, hervorgerufen durch die beim Einsetzen in die Halterung

entstehende Belastungssituation, zurückgeführt werden. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Autoren gemacht (20, 10). Der fehlende Abfall bei 29° C und 32° C ist wesentlich durch die bereits auf maximale Wärmeabgabe eingestellte thermische Regulationsfähigkeit der Tiere bedingt, wie die hohen Haut- und Ohrtemperaturen zeigen. Es wird dabei die enge Korrelation zwischen Ohrtemperatur und Wärmeabgabe deutlich, sowie die Bedeutung des Ohres als wesentlicher Regelmechanismus des Kaninchens zur Erhaltung der Kerntemperatur (17, 26). Bei 12° C Umgebungstemperatur sank die Ohrtemperatur auf 19,9° C ab. Auch die Hauttemperatur lag im Mittel um 4,4° C unter der bei 24° C Umgebungstemperatur. Diese Drosselung der peripheren Durchblutung bewirkte eine erhöhte Isolation des Kerns. Die Wärmeproduktion stieg, wie zu erwarten war, an (8, 6, 5), reichte jedoch nicht in allen Fällen aus, um ein leichtes Absinken der Rektaltemperatur zu verhindern, da auf Grund des bestehenden Temperaturgefälles zwischen Tier und Umgebung ein deutlich vermehrter Wärmeabfluß eintrat.

Im Temperaturbereich von 29° C und 32° C waren die Ohrtemperaturen stark erhöht und lagen nur durchschnittlich 1,3 bzw. 1° C unter der Kerntemperatur, auch die Hauttemperatur stieg an. Dennoch war auf Grund der geringen Temperaturdifferenz zwischen Kern- und Umgebungstemperatur bei 29° C die Wärmeabgabe kaum verändert,[1)] bei 32° C vermindert

---

1) Die scheinbare Abweichung gegenüber dem Kurvenverlauf in Abb. 6.2. wird durch das abweichende mittlere Gewicht der 8 Versuchstiere dieser Serie gegenüber den mittleren Gewichten der anderen Versuchsgruppen bewirkt.

gegenüber den Werten bei 24° C.
Bei 29° reichte die Wärmeabgabe durch vermehrte Schalendurchblutung noch aus, um die gesteigerte Wärmeproduktion auszugleichen. Bei 32° C war jedoch die Wärmeabgabe auf Grund des geringen Temperaturgradienten zwischen Körperschale und Umgebung noch weiter vermindert und konnte die erhöhte Wärmeproduktion nicht mehr abführen; es kam daher zu einem Anstieg der Rektaltemperatur.

Nur bei 24° C Umgebungstemperatur zeigte die Ohrtemperatur im Verlauf der Versuche Schwankungen um mehrere Grad.
Diese Schwankungsbreite in Verbindung mit den auftretenden Haut- und Ohrtemperaturen, die im mittleren Bereich der Extremwerte bei 12° C und 29 bzw. 32° C liegen, zeigten die bei 24° C Umgebungstemperatur vorhandene große Regulationsfähigkeit des Tieres an. Die Wärmeabgabe kann bei dieser Umgebungstemperatur in weiten Grenzen variiert und den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

Die in Abb. 6.1. und 6.2. gezeigte Abhängigkeit der Gesamt-Wärmeabgabe bzw. gewichtsbezogenen Gesamtwärmeabgabe von der Umgebungstemperatur zeigt - trotz zunehmender peripherer Durchblutung - eine Abnahme mit steigender Temperatur, die auf eine Verminderung der Temperatur-Differenz zwischen Körperkern- bzw. Schalentemperatur und Umgebungstemperatur zurückzuführen ist. Generell ist die Wärmeabgabe der schwereren Tiere höher als die der leichteren, wie es in Abb. 6.3. für die Umgebungstemperaturen von 12° C und 24° C dargestellt ist.

Während die Wärmeabgabe bei mittleren Umgebungstemperaturen durch Veränderung der peripheren

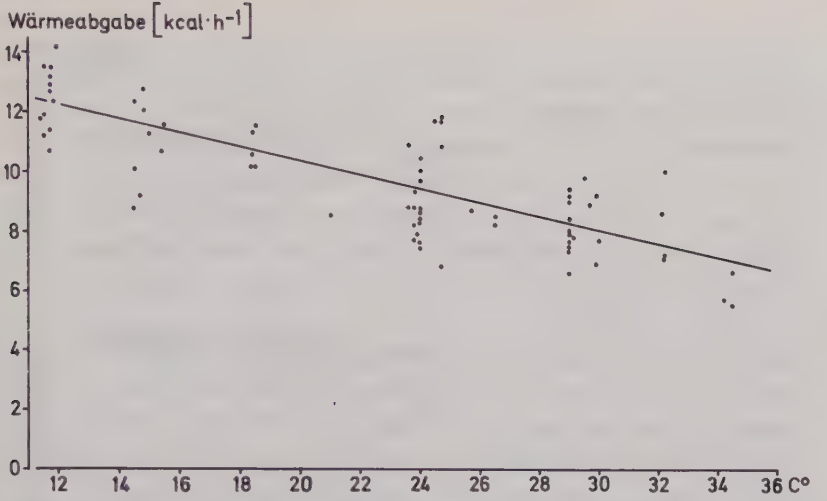


Abb. 6.1 Gesamt-Wärmeabgabe unterschiedlich schwerer Kaninchen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen.

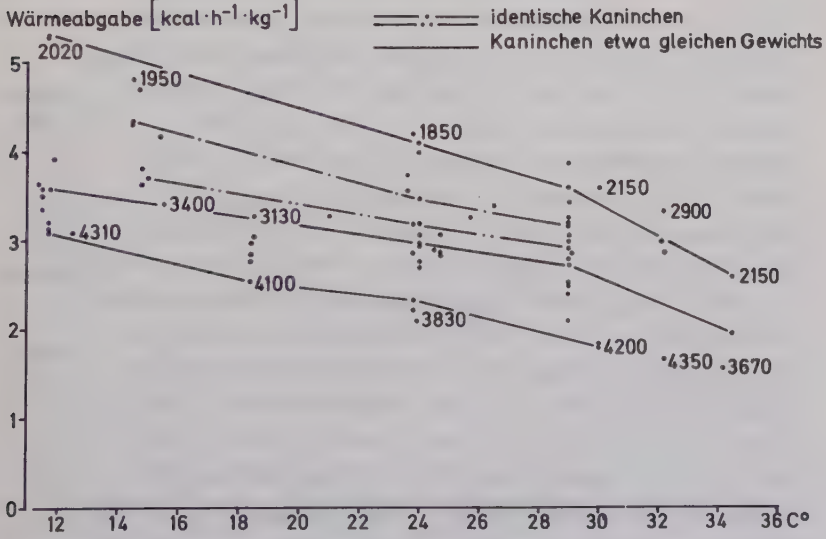


Abb. 6.2 Gewichtsbezogene Gesamt-Wärmeabgabe unterschiedlich schwerer Kaninchen bei verschiedenen Umgebungstemperaturen.
(Gewichtsparameter in g)

Durchblutung erfolgt, kommt bei höheren Temperaturen der Wärmeabgabe durch Verdunstung eine zunehmende Bedeutung zu. In den höheren Temperaturbereichen kann die Wärmeabgabe kaum noch durch Erhöhung der Schalendurchblutung gesteigert werden, außerdem ist das Temperaturgefälle zwischen Körperkern, -schale und Umgebung auf ein Minimum abgefallen.

Bei 12° C Umgebungstemperatur machte die feuchte Wärmeabgabe 6,9 % der Gesamtwärmeabgabe aus. Die Atemfrequenz lag dabei bei 93 min^{-1}. Bei 24° C betrug sie 14,8 %, bei 143 min^{-1}, bei 29° C 19,3 % bei 134 min^{-1} und bei 32° C stieg sie auf 28,7 % an. Vor allem der letztgenannte Wert liegt weit unter dem der feuchten Wärmeabgabe, wie er bei Menschen bei vergleichbaren Temperaturen beobachtet wurde, und zeigt an, daß Kaninchen gegen Wärmebelastung nur ungenügend geschützt sind. Der Grund ist darin zu suchen, daß Kaninchen keine echten Schweißdrüsen (19) besitzen und die feuchte Wärmeabgabe nur über eine Erhöhung der Atemfrequenz wesentlich steigern können (18, 9). Ein Anstieg der Atemfrequenz war bis zu einer Umgebungstemperatur von 24° C zu beobachten, wurde jedoch in den darüberliegenden Temperaturbereichen, obwohl zu erwarten, nicht mehr festgestellt. (Eine Beeinflussung der Versuchstiere durch die Atemmaske kann dabei nicht ausgeschlossen werden.) Dennoch nahm die abgegebene Feuchtigkeit noch erheblich zu. Daraus kann geschlossen werden, daß entweder eine erhöhte Feuchtigkeitszumischung zur Atemluft stattfand (23, 26) oder daß auch über die Haut vermehrt Wasser verdunstet wurde (18, 23, 14). Für letztere Annahme spricht die Tatsache, daß bei 32° C Versuchstemperatur eine Anfeuchtung des Felles

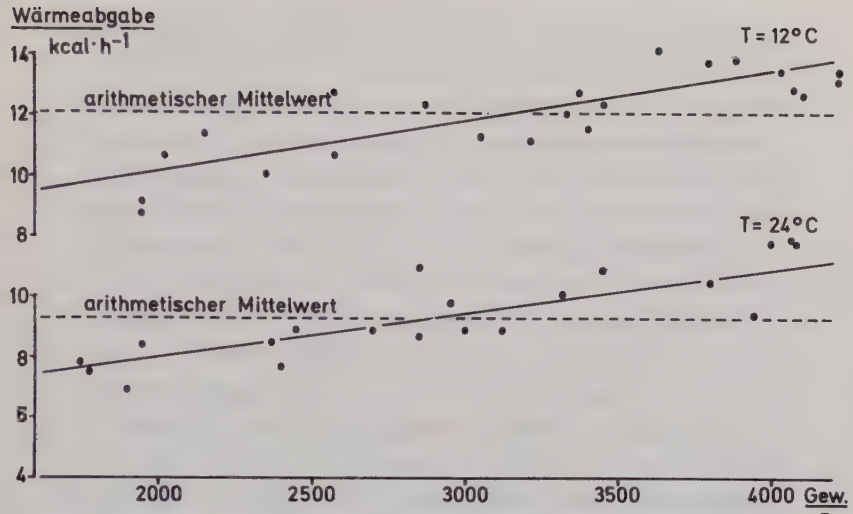


Abb. 6.3 Gesamt-Wärmeabgabe bei T=12°C und T=24°C als Funktion des Gewichtes der Versuchstiere.

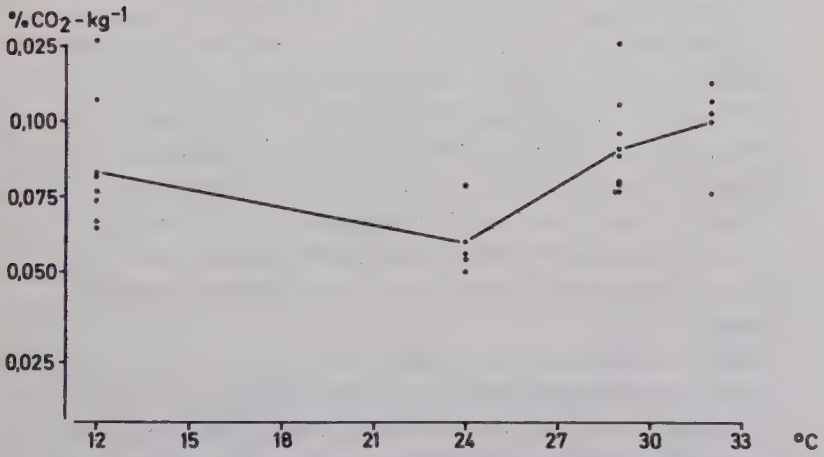


Abb. 6.4 CO_2 Konzentration in der Kalorimeterkammer bei unterschiedlich schweren Kaninchen und verschiedenen Umgebungstemperaturen. (Luftdurchflußmenge 10 l)

im Bereich der Brust und des Bauches der Tiere nach Beendigung der Versuche festgestellt wurde.

Die Messung der Herzfrequenz zeigte bei 12° C Umgebungstemperatur die höchste Pulsrate, deren mittlerer Wert bei 241 Schlägen/min lag und gegen die höheren Temperaturen stetig abfiel bis auf 222 Schläge/min bei 32° C. Bei dieser Temperatur zeigte sich erst nach längerer Versuchsdauer und aus dem Gleichgewicht geratener Thermoregulation ein Anstieg bis auf maximal 320 Schläge/min.

Die CO_2-Konzentration, die wegen fehlender O_2-Messung als Maß für die Wärmebildung angenommen wurde, hatte bei 24° C Umgebungstemperatur ihren niedrigsten Wert, stieg bei 12° C und 29°C um etwa 35 bzw. 50% an und erreichte bei 32 °C mit einer Steigerung von 70% gegenüber 24°C ihren Höchstwert (s. Abb. 6.4). Als maßgebend für die Erhöhung der Wärmebildung bei 12°C Umgebungstemperatur ist die Aktivierung von Kältegegenregulationsmechanismen anzusehen (6, 5, 25, 3, 15). Bei Temperaturen oberhalb der Zone der thermischen Neutralität beeinflussen in geringem Maß die Steigerung der Atemfrequenz als auch die Aktivierung der Sekretion die Wärmebildung. Die bei 32° C Umgebungstemperatur beobachtete Erhöhung der Kerntemperatur hat zusätzlich - gemäß der VAN T'HOFF - ARRHENIUS'schen Regel - einen steigernden Einfluß auf die Stoffwechselprozesse (15, 11).
Durch Umrechnung der CO_2-Konzentration mit Hilfe eines angenommenen RQ-Wertes von 0,85 wurde versucht eine Energiebilanz aufzustellen. Dabei konnten über längere Versuchsdauer Differenzen zwischen der aufgenommenen und der abgegebenen Energie festgestellt werden

Ähnliche Beobachtungen wurden von PULLAR und TIEMANN (27, 22) gemacht, wenn auch bei ihnen die Abweichungen nur über kürzere Zeitspannen beobachtet wurden. TIEMANN stellte bei Versuchen mit Menschen in einem Respirationskalorimeter bei Ruhe des Probanden einen Transformationsgrad (abgegebene Energie / aufgenommene Energie) von 1,o5 - 1,4o und bei Belastung durch mechanische Arbeit von o,5o und weniger fest. Er nahm im Ablauf der Verbrennungsvorgänge einen Speicher mit hoher Kapazität und einer Lade- bzw. Entladezeit von mehreren Stunden an.
Im Rahmen dieser Arbeit können jedoch wegen der Errechnung der aufgenommenen Energie aus der CO_2-Produktion und einem bei verschiedenen Umgebunstemperaturen nicht wahrscheinlichen festem RQ - Wert keine quantitativen Aussagen gemacht werden.

7. Beispiel für eine Versuchsserie mit Pharmakainjektion

Als Anwendungsbeispiel für Messungen von Pharmakawirkungen auf den Stoffwechsel von Kaninchen wurde bei Umgebungstemperaturen von 14°, 24° und 29° C in je zwei Versuchen den Versuchstieren Acetylcholin verabreicht.
In physiologischer NaCl - Lösung gelöstes Acetylcholinchlorid (SERVA Heidelberg) wurde den Versuchstieren 60 min nach Einsetzen in das Kalorimeter in einer Dosis von 20 mg kg^{-1} subcutan injiziert. Um die erst nach einiger Zeit erreichte Anpassung der Tiere an die Kammertemperatur nicht durch Öffnen der Tür zu stören, erfolgte die Injektion von außerhalb des Kalorimeters mittels eines Plastikschlauches,der mit einer Kanüle an den Tieren befestigt war.
Die Meßergebnisse als Mittelwerte aus je 2 Versuchen bei den 3 verschiedenen Umgebungstemperaturen ergaben die in Abb. 7.1. dargestellten Werte.

Bei 24° C Umgebungstemperatur zeigten die Versuchsergebnisse die nach Acetylcholingabe zu erwartende Tonuserhöhung des parasympathischen Systems, wie Vasodilatation, negativ chronotropen Einfluß auf die Herzaktion und eine Zunahme der Drüsensekretion (s. feuchte Wärmeabgabe). (9)
Die Vasodilation war am deutlichsten an dem Anstieg der Ohrtemperatur festzustellen. Sie führte zu einer Steigerung der Gesamtwärmeabgabe, der aber keine entsprechende Steigerung der Wärmebildung gegenüberstand. Hierdurch kam es zu einem geringfügigen Absinken der Kerntemperatur. Bei 14° C Umgebungstemperatur war nach der Acetylcholin-Injektion eine noch stärkere Vasodilatation im Bereich der Ohren feststellbar. Sie führte durch Erhöhung des Wärmeabflusses zum Absinken der Rektaltemperatur um mehr als 1,5° C. Die Kern-

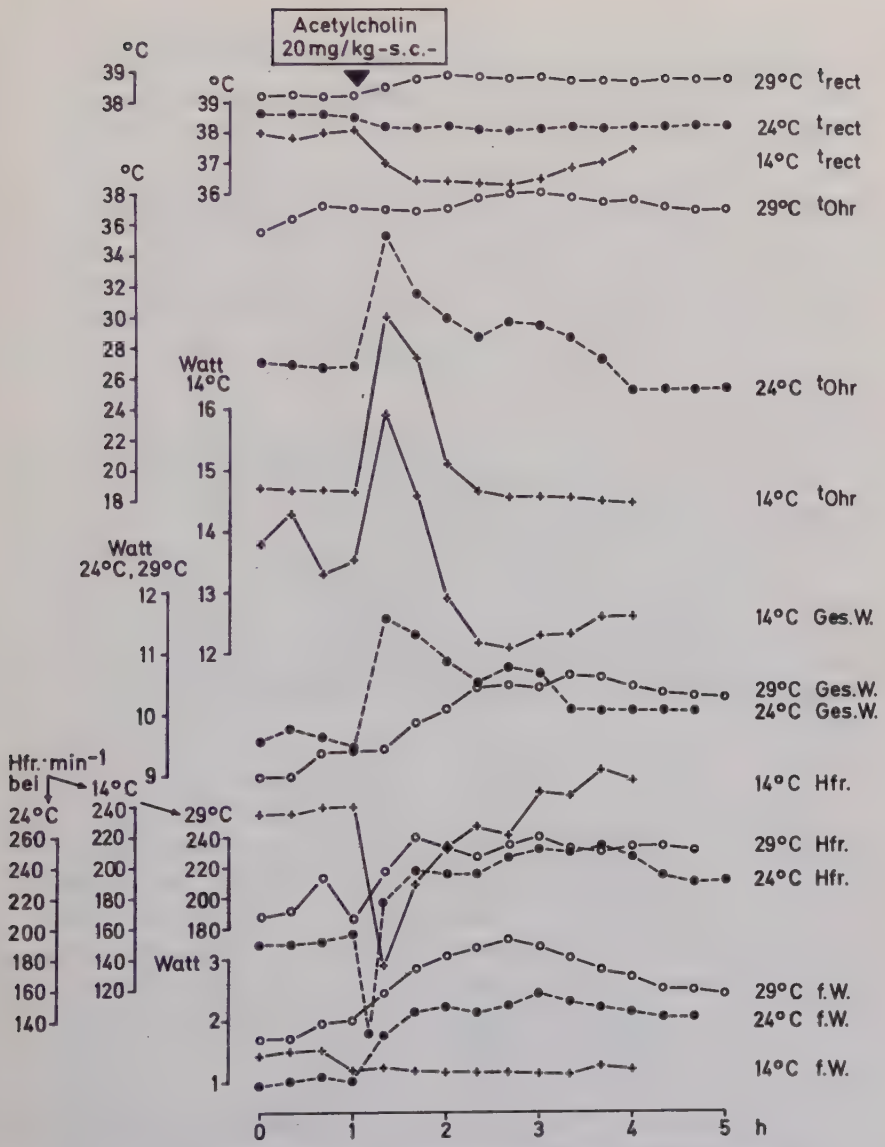


Abb. 7.1 Verhalten von Rectal-(t_{rect}), Ohrtemperatur (t_{Ohr}) und Herzfrequenz (Hfr) Gesamt-(Ges.W.) und feuchte Wärmeabgabe (f.W.) nach Gabe von Acetylcholin bei Umgebungstemperaturen von 14°C, 25°C, und 29°C. (n=2)

temperatur stieg erst nach 2 Stunden langsam wieder an. Nur bei 29°C konnte kein vasodilatatorischer Effekt beobachtet werden. Die Gesamtwärmeabgabe stieg nach der Injektion nur geringfügig an und war im wesentlichen durch die Steigerung der feuchten Wärmeabgabe bedingt. Die Erhöhung der Salivation durch Acetylcholin war nur bei 24°C und 29°C zu registrieren. Während sie in den Leerversuchen nur 19,3 % bzw. 28,7 % der Gesamtwärmeabgabe ausmachte, stieg sie jetzt auf 24 % bzw. 34 % an. Bei 14° C war keine Änderung zu beobachten.
Offensichtlich wurde die Pharmakawirkung in den Versuchen bei Umgebungstemperaturen von 14° C und 29°C stark vom Regelungszustand des Organismus beeinflußt. Deshalb lassen Versuchsserien im Gradientenkalorimeter, in denen die pharmakologischen Antworten mit den physiologischen Änderungen bei verschiedenen Umgebungsbedingungen in Verbindung gebracht werden, weitere Aufschlüsse über die Pharmakawirkungen erwarten.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Aufbau und die Funktion eines Gradienten-Kalorimeters beschrieben, das in der Werkstatt des Pharmakologischen Instituts in Anlehnung an die Arbeiten von BENZINGER gebaut wurde. Es enthält als Kernstück einen Gradientenbelag, der aus einer Matte in Serie geschalteter Kupfer-Konstantan-Thermoelementen und Glasfaserstreifen als Isoliermaterial besteht. Die Apparatur gestattet es, die Einwirkung von Pharmaka auf den Wärmehaushalt und die Thermoregulation von Säugetieren bis zur Größe von Kaninchen durch Verfolgung der direkten Wärmeabgabe zu messen. Durch zusätzliche Analysen des Gasstoffwechels, Registrierung der Rektal-, Ohr- und Hauttemperatur, sowie der Atem- und Herzfrequenz ist es möglich, die Wärmebildung gleichzeitig mit der Wärmeabgabe zu erfassen und in Beziehung zu setzen zum Verhalten der für die Wärmeregulation wichtigen Parameter. Durch einen variabel einstellbaren Temperaturbereich zwischen 10°C und 40°C läßt sich der Effekt von Pharmaka auch in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur beobachten, was Aufschlüsse über die Wirkungsweise der Pharmaka und die Thermoregulation erwarten läßt. Das Gerät erfüllt mit einer Empfindlichkeit von 1650 μV pro 1 cal sec^{-1} Wärmeabgabe und einer registrierbaren unteren Wärmemenge von etwa 0,015 cal sec^{-1} die wesentlichste Anforderung an die gestellten Meßaufgaben. Die Reaktionszeit der Meßspannungen ist mit 10 sec (für 90 % der vollen Meßspannung) für Messungen schneller Wärmeabgabeänderungen geeignet. Die simultanen automatischen Registrierungen erleichtern die zeitliche Zuordnung aller gemessenen Größen. In einer

Reihe von Testversuchen wurde die Linearität der Meßspannungen, sowie die einwandfreie Erfassung von feuchter und trockener Wärmeabgabe nachgewiesen.

In Vorversuchen an nicht pharmakabelasteten Tieren wurden die Umgebungstemperautr der thermischen Neutralzone ermittelt, die vertretbaren Minimal- und Maximal-Umgebungstemperaturen festgelegt sowie die für die Messungen günstigsten Gasdurchflußraten und Versuchszeiten bestimmt. Die Kaninchen wurden unter Kälteeinwirkung von 12°C, im Bereich der thermischen Neutralzone bei 24°C und während einer Wärmebelastung mit 29°C und 32°C getestet und die ermittelten Ergebnisse als Kontrollwerte für spätere Pharmakauntersuchungen betrachtet. Dabei ergab sich eine umgebungstemperaturabhängige initiale Inkonstanz der physiologischen Meßgrößen in der Kalorimeterkammer, so daß eine Vorperiode von 2 Stunden für Pharmaka-Versuche festgelegt wurde. Außerdem wurde der Einfluß der Ohr- und Hauttemperatur sowie der Atemfrequenz auf die Gesamtwärmeabgabe beobachtet. Die Gesamtwärmeabgabe nahm mit zunehmender Umgebungstemperatur trotz Erhöhung der Schalendurchblutung ab, was auf eine Verminderung der Temperaturdifferenz zwischen Körperkern, -schale und Umgebung zurückzuführen ist.

Die Aussagekraft des Kalorimetersystems wurde in einem Anwendungsbeispiel mit Acetylcholin bei verschiedenen Umgebungstemperaturen demonstriert.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Aschoff, J. K. Kramer — Energiehaushalt und Temperaturregulation, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 8 (1971)

2) Benzinger, T.H. C. Kitzinger — Direct calorimetry by means of the gradient principle, Review of Scientific Instr., 2o, 849-86o (1949)

3) Benzinger, T.H. R.B. Huebscher et al. — Human calorimetry by means of gradient principles, Rev. of Scientific Instr. 12/1 (1952)

4) Benzinger, T.H. — Human calorimetry by means of the gradient principle, J. appl. Physiol. 12, (1958)

5) Bothe, W. — Zur Planung des Schichtkalorimeters, J. appl. Physiol. 12, 25 (1958)

6) Day, R. J.D. Hardy — Report no XXVI, Am. J. Deseases Children 63, 1o86 (1942)

7) Lawton, R.W. L.R. Prouty J.D. Hardy — A calorimeter for rapid determination of heat loss and heat production in laboratory animals, Physical Instr. for the Biol., 25, 37o-377 (1953)

8) Rubner, M. — Die Quelle der tierischen Wärme Z. Biol. 3o, 73 (1894)

9) Schneider, M. H. Rein — Einführung in die Physiologie des Menschen, Springer-Verlag, Berlin 15, 216 (1964)

---

1) Aschoff, J. K.Kramer — Energiehaushalt und Temperaturregulation, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 2o (1971)

2) 63 (1971)

3) 68 (1971)

4) Auerswald, W.	Endokrinologie und Zwischenstoffwechsel, in Med. Physiol., Ganong, Springer-Verlag, Berlin, 254 (1971)
5) Davis, Th.R.A. J. Mayer	Demonstration and Quantitative Determination of the Contributions of Physical and Chemical Thermogenesis on Acute Exposure to Cold, Am. J. Physiol. 181, 675 (1955)
6) Davis, Th.R.A.	Physiological Adjustment to Cold, in Physiology and Pathology of Adaptation Mechanisms, Bajusz, Pergamon Press, 366 (1969)
7) Folk, jr., G.E.	Introduction to enviromental Physiology, Philadelphia 91 (1955)
8)	92 (1955)
9)	168 (1955)
1o) Crant, R.	Emotional Hypothermia in Rabbits, Am. J. Physiol. 16o, 285 (195o)
11) Jordan, H.J.	Allgemeine vergleichende Physiol. der Tiere, Walter De Gruyter & Co, Leipzig, 266 (1929)
12) Kleiber, M.	The Fire of Life, an introduction to animal energetic, 131 (1961)
13)	183 (1961)
14) Lee, D.H.K. K. Robinson H.J.G. Hines	Reactions of Rabbits to hot atmospheres, Proc. Roy. Soc. Queensland 53, 129-144 (1941)
15) Precht, H. J. Christophersen H. Hensel	Temperatur und Leben, Springer-Verlag, Berlin, 349 (1955)
16)	35o (1955)
17)	36o (1955)
18)	362 (1955)
19)	364 (1955)
2o)	396 (1955)

21) Prosser, C.L.
F.A. Brown, jr.
Comparative Animal Physiology
2nd Ed. Saunders, Philadelphia,
26o (1961)

22) Pullar, J.D.
J.M. Brockway
J.D. McDonald
A Comparison of Direct an Indirect
Calorimetry, 4th Symposium on En-
ergy Metabolism, Jablonna (1967)

23) Schmidt-Nielsen, K.
Animal Physiology, 44 (196o)

24) Schneider, M.
H. Rein
Einführung in die Physiologie des
Menschen, Springer-Verlag, Berlin
(1964)

25) Sellers, E.A.
J.W. Scott
N. Thomas
Electrical activity of skeletal
muscle of normal and acclimatized
rats on exposure to cold, Am. J.
Physiol. 177, 372 (1954)

26) Stigler, R.
Vergleichende Untersuchungen der
physiol. Wärmeregulation bei Stei-
gerung der Körpertemp., bei Fieber
und bei Hitzschlag, Arch. expr.
Path. u. Pharma. 152, 68 (193o)

27) Tiemann, J.
Ein Respirationskalorimeter zur Be-
stimmung des Transformationsgrades
der Verbrennung im menschl. Organis-
mus, Elektromedizin 14, 135 (1969)

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten an der Philipps-Universität Marburg:

Berendes, Buchholz, Exner, Friederich, Graul, Haberich, Hamelmann, Hensel, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hort, Ihm, Jacob, Karlson, Koransky, Linneweh, Mann, Martini, Oehmig, Petry, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schneider, Seidel, Siegert, Straub, Stutte, Wendt.

Lebenslauf

Persönliches

Geboren am 7. März 1942 in Heilbronn a.N.
Eltern: Dr.phil.nat. Walter Dullenkopf,
Hilde Dullenkopf geb. Keller
(Schulärztin)

Schulbildung

1948 - 1952	Volksschule in Menden/Sauerland
1953 - 1959	Realschule in Menden/Sauerland
1959 - 1960	Höhere Handelsschule, Dortmund
1960 - 1963	Bankkaufmannslehre Commerzbank AG Iserlohn Kaufmannsgehilfenprüfung, Hagen
1963 - 1965	Westfalenkolleg in Dortmund
Oktober 1965	Reifeprüfung

Studium

1965 - 1972	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
7.8.1972	Medizinisches Staatsexamen, Marburg